

Jean PILETTE

Docteur en médecine
Membre du E.F.V.V. (European Forum for Vaccine Vigilance)

MALADIES INFECTIEUSES

ET

VACCINS

Première Edition
11 novembre 2011

Ce document remplace « Constituants des Vaccins »
qui lui a servi de base.

Ce document ne peut être employé que dans un but d'information.
Il ne peut faire l'objet d'un commerce mais il peut être distribué, diffusé par E-mail et
placé sur un site Web pourvu qu'il le soit dans son intégralité.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	5
REMARQUES PRELIMINAIRES.....	6
<i>Tolérance et rejet.....</i>	<i>6</i>
<i>Allergie et réaction anaphylactique.....</i>	<i>7</i>
<i>Les antigènes et les anticorps.....</i>	<i>7</i>
<i>Un vaccin doit être antigénique mais non infectant.....</i>	<i>8</i>
<i>Cultures cellulaires et milieux nutritifs.....</i>	<i>9</i>
<i>Purification des vaccins.....</i>	<i>11</i>
<i>Conservation et conditionnement des vaccins.....</i>	<i>12</i>
<i>La vaccinologie, science interpellante.....</i>	<i>12</i>
CONSTITUANTS IMPORTANTS DES VACCINS.....	12
AUTRES REMARQUES A PROPOS DES VACCINS.....	27
<i>Classification des vaccins.....</i>	<i>27</i>
<i>Caractères utilisés pour la notification des vaccins.....</i>	<i>27</i>
<i>Unités de mesure.....</i>	<i>27</i>
<i>Le dosage des substances antigéniques.....</i>	<i>27</i>
<i>La mesure de la réponse anticorps.....</i>	<i>30</i>
<i>L'efficacité des vaccins.....</i>	<i>30</i>
<i>Les contre-indications à la vaccination.....</i>	<i>32</i>
MALADIES INFECTIEUSES ET VACCINS S'Y RAPPORTANT.....	33
La POLIOMYELITE.....	33
Vaccins contre la Poliomyélite.....	34
Vaccins à virus tué, inactivé.....	34
Vaccins à virus vivant, atténué.....	37
Les HEPATITES.....	39
Vaccins contre l' Hépatite A.....	41
Vaccins contre l' Hépatite B.....	44
Vaccins contre les Hépatites A et B.....	50
Le TETANOS.....	51
Vaccins contre le Tétanos.....	53
Vaccins Tétanos-Grippe.....	55
La DIPHTERIE.....	55
Vaccins Diphtérie-Tétanos.....	56
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Polio.....	58
La COQUELUCHE.....	59
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche.....	61
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b.....	64
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio.....	65
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Hépatite B.....	69
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche -Haemophilus b-Polio.....	71
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche -Polio-Hépatite B.....	74
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche -Haemophilus b-Hépatite B.....	75
Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche -Haemophilus b-Polio-Hépatite B.....	75

Les MENINGITES et les ENCEPHALITES.....	78
La Méningite à Haemophilus.....	78
Vaccins contre la Méningite à Haemophilus b.....	79
La Méningite à Méningocoque.....	81
Vaccins contre la Méningite à Méningocoque.....	82
La Méningo-encéphalite à Tiques	88
Vaccins contre la Méningo-encéphalite à Tiques	88
L'Encéphalite japonaise.....	91
Vaccins contre l'Encéphalite japonaise.....	91
Les infections à PNEUMOCOQUE.....	92
Vaccins contre le Pneumocoque.....	93
La LEPTOSPIROSE.....	96
Vaccins contre la LEPTOSPIROSE.....	97
La ROUGEOLE.....	98
Vaccins contre la Rougeole	99
Les OREILLONS.....	101
Vaccins contre les Oreillons.....	102
Vaccins Rougeole-Oreillons.....	103
La RUBEOLE.....	104
Vaccins contre la Rubéole.....	105
Vaccins Rougeole-Rubéole.....	106
Vaccins Oreillons-Rubéole	107
Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR).....	107
La VARICELLE.....	114
Vaccins contre la Varicelle.....	114
Vaccins Oreillons-Rougeole-Rubéole-Varicelle.....	116
Le ZONA.....	117
Vaccin contre le Zona	118
La FIEVRE JAUNE.....	118
Vaccins contre la Fièvre jaune.....	120
La GRIPPE (Influenza).....	122
La Grippe saisonnière.....	122
Vaccins contre la Grippe saisonnière.....	124
La Grippe aviaire.....	140
Vaccins contre la Grippe aviaire.....	141
La Grippe mexicaine.....	149
Vaccins contre la Grippe mexicaine.....	150

La FIEVRE TYPHOIDE	157
Vaccins contre la Fièvre typhoïde... ..	158
Le CHOLERA	160
Vaccins contre le Choléra.....	161
Les infections à ROTAVIRUS	164
Vaccins contre les Rotavirus.....	165
La RAGE	166
Vaccins contre la Rage	168
Le CHARBON (Anthrax)	170
Vaccin contre le Charbon.....	172
La TUBERCULOSE	173
Tuberculines pour le dépistage de la Tuberculose.....	174
Vaccins contre la Tuberculose.....	176
La VARIOLE	178
Vaccins contre la Variole	180
Les PAPILOMAVIRUS	181
Vaccins contre les Papillomavirus (« cancer du col de l'utérus »).....	183
TABLEAU DE QUELQUES CONSTITUANTS DES VACCINS	186
CALENDRIER VACCINAL 2011 DES ENFANTS DU LUXEMBOURG	192
CALENDRIER VACCINAL 2011 DES ENFANTS DE FRANCE	193
CALENDRIER VACCINAL 2011 DES ENFANTS DE BELGIQUE	194
CONCLUSION	196
BIBLIOGRAPHIE	198
INDEX DE CERTAINS CONSTITUANTS DES VACCINS	245
INDEX DES VACCINS DECRITS	245

INTRODUCTION

La vaccinologie est une branche de la médecine en plein essor. Dans nos pays, animaux domestiques et êtres humains subissent généralement au cours de leur vie, qu'elle soit courte ou longue, l'administration de nombreux vaccins. Nous limiterons notre étude à la médecine humaine, laissant le soin à d'autres de parler de la médecine vétérinaire.

Bien souvent, celui qui est vacciné fait confiance au vaccinateur et ne s'interroge pas sur ce qu'il reçoit. Et beaucoup de vaccinateurs, fort occupés, posent leur geste en se contentant de faire confiance aux autorités qui conseillent ou imposent le vaccin, ainsi qu'aux laboratoires qui en louent les avantages.

Ce document s'adresse à tous ceux qui s'intéressent aux vaccinations, qu'ils soient patients ou vaccinateurs. Il se propose de faire connaître les principales maladies infectieuses pour lesquelles des vaccins existent et d'attirer l'attention sur les constituants des vaccins et les risques de la vaccination.

La liste des vaccins présentés ci-après n'est pas exhaustive, elle ne se veut pas complète. Au fil du temps, des vaccins apparaissent sur le marché et d'autres disparaissent, bien souvent pour des raisons commerciales. Certains vaccins, qui ont été largement utilisés dans le passé, ne sont plus aujourd'hui dans le commerce, mais peuvent encore se trouver dans notre liste, ils intéresseront ceux qui les ont reçus.

Les renseignements que vous trouverez dans ce document proviennent de publications destinées tant au public qu'aux professionnels de santé. Les publications principalement consultées sont :

- les notices qui accompagnent les vaccins, notices élaborées par les firmes qui fabriquent les vaccins ou par les firmes qui les commercialisent,
- les monographies des vaccins, élaborées et fournies par ces mêmes firmes. Elles contiennent des renseignements destinés aux professionnels de santé,
- l'édition du Medex-Medasso,

- les compendium de l' Association générale de l'industrie, qui reprennent les notices des vaccins les plus courants,
- les Folia Pharmacotherapeutica , feuilles thérapeutiques mensuelles envoyées aux médecins, du Centre belge d'information pharmacothérapeutique,
- le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA), où sont reprises les données concernant les vaccins autorisés sur le territoire européen (dossiers EPAR ou « European public assessment reports ») <http://www.ema.europa.eu>.
- les publications et recommandations des Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies des USA (« Centers for Disease Control and Prevention-CDC ») , <http://www.cdc.gov>.
- les revues médicales internationales,
- diverses publications de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS),
- diverses publications du Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC).

Tant la composition d'un vaccin que la notification de sa composition peuvent varier d'une année à l'autre et d'un pays à l'autre. Avoir plusieurs sources d'information à sa disposition permet d'avoir une meilleure idée de la composition exacte d'un vaccin. Cependant, les renseignements que l'on peut obtenir ne permettent pas toujours d'en connaître la composition intégrale. Par exemple si le procédé de fabrication d'un vaccin fait intervenir du formol et des antibiotiques, il y en aura des traces dans le produit final mais celles-ci seront ou ne seront pas indiquées comme faisant partie du vaccin. Le dosage de chaque constituant d'un vaccin n'est pas non plus toujours indiqué. Le signalement de la présence d'un constituant et de son dosage dépend de la firme pharmaceutique qui rédige la notice accompagnant le vaccin.

Cet ouvrage commence par un chapitre « Remarques préliminaires », concernant le but de la vaccination et le mode de fabrication des vaccins.

Ce chapitre est suivi par « Constituants importants des vaccins », étude dans laquelle

ces constituants sont classés par ordre alphabétique.

Suivent alors « Autres remarques sur les vaccins », des considérations sur le dosage des substances antigéniques, sur la réponse de l'organisme à ces substances, sur l'efficacité des vaccins et sur les contre-indications à la vaccination.

Vient ensuite « Maladies infectieuses et vaccins s'y rapportant », partie du document où sont présentées la plupart des maladies infectieuses pour lesquelles un vaccin existe et où les plus courants de ces vaccins sont décrits.

Après ces descriptions un tableau reprend les vaccins étudiés dans ce document et indique certains de leurs constituants. Puis, les calendriers vaccinaux des enfants au Luxembourg, en France et en Belgique précèdent la conclusion de ce document.

Une bibliographie ainsi que deux index, celui des constituants décrits et celui des noms commerciaux des vaccins dont nous avons parlé, terminent ce document.

Cette première édition de « Maladies infectieuses et Vaccins » est la version actualisée et augmentée de « Constituants des Vaccins », document qui avait été édité les 01-07-2003, 20-11-2004, 17-09-2006, 23-03-2007, 07-10-2009 et 30-10-2009 .

Nous remercions ici toutes les personnes qui ont bien voulu apporter leur contribution à ce document et notamment celles qui, par une lecture attentive et des conseils judicieux, ont permis la parution, aujourd'hui, de la première édition de « Maladies infectieuses et vaccins ».

REMARQUES PRELIMINAIRES

Voici diverses indications au sujet du système immunitaire et des vaccins. Ces indications permettront de mieux comprendre l'action des vaccins.

Tolérance et rejet

Sur la terre, chaque groupe d'êtres vivants exerce une fonction s'inscrivant naturellement dans l'ensemble de l'activité de la biosphère. Les bactéries du sol, suivant leur spécificité, permettent aux plantes d'exister. Ces dernières, grâce à la photosynthèse, utilisent le CO₂ de l'air et la lumière pour fabriquer des sucres et rejeter de l'oxygène, substances qui servent aux animaux et aux hommes pour se nourrir et respirer.

Si nous pouvons utiliser la plante et l'animal pour nous nourrir, c'est grâce à nos organes digestifs, capables de réduire ce qui est ingéré en molécules simples, assimilables. Si, au lieu d'ingérer notre nourriture, nous la mixions et nous nous l'injections en intraveineux, nous provoquerions de graves réactions et mettrions notre vie en danger. De même sommes-nous plus ou moins gravement indisposés lorsque nos intestins, ne remplissant pas leur fonction, laissent passer des molécules indésirables dans notre sang. Ces réactions sont la manifestation de l'activité de notre système immunitaire qui ne tolère pas l'intrusion d'éléments étrangers dans notre compartiment sanguin.

Les êtres vivants sont constitués d'éléments qui leur sont propres et qui constituent la signature de leur identité. Ce sont leurs protéines.

Les protéines d'un animal ne sont pas conçues pour un autre animal. Une protéine de cheval, par exemple, n'est pas conçue pour habiter le corps d'un papillon. Un pur-sang de course n'a que faire des protéines d'un cheval de trait.

Les protéines d'un individu ne sont pas conçues pour un autre individu. Si l'on greffe sur une personne le foie ou le rein d'une autre personne, une réaction de rejet se manifeste immédiatement. De même, si l'on injecte à une personne une protéine qui lui est étrangère, cette personne va réagir violemment. Notre système immunitaire ne tolère pas dans notre sang la présence de protéines de levure, de poulet, de chien, de hamster ou de singe.

Notre système immunitaire nous permet de conserver intacte notre intégrité en rejetant les éléments indésirables qui entrent dans notre organisme.

Il existe cependant des cas où le système immunitaire est trop tolérant. Cela peut se voir chez les personnes souffrant de certaines déficiences, héréditaires ou acquises. Leur corps est devenu incapable de se défendre et se laisse envahir par des germes infectieux.

Cet état de faiblesse du système immunitaire, ou immunodéficiência, peut se rencontrer de façon temporaire, par exemple après une infection virale comme la grippe, ou de façon permanente comme dans le cas du SIDA. L'immunodéficiência peut aussi être créée artificiellement par des médicaments qui maintiennent le système immunitaire dans un état de faiblesse. Pour pouvoir faire accepter la greffe de l'organe d'un donneur par un receveur, il est nécessaire de donner à ce dernier un traitement à base de médicaments anti-rejet, c'est-à-dire de médicaments empêchant le système immunitaire de réagir. La cortisone est l'un de ces médicaments. L'administration d'un vaccin à germe vivant à une personne immunodéficiente peut se révéler catastrophique. Son système immunitaire est incapable de la défendre. Le germe infectieux va l'envahir. La maladie contre laquelle on voulait précisément protéger cette personne pourra se manifester violemment avec tout son cortège de complications. Par exemple le vaccin antipolio oral, vaccin à virus vivant, administré à des personnes immunodéficientes, est susceptible de provoquer des paralysies graves.

Allergie et réaction anaphylactique

Il existe aussi des cas où le système immunitaire est intolérant et rejette violemment des substances, parfois même anodines. C'est le phénomène de l'allergie. Allergies respiratoires, allergies alimentaires, allergies de contact sont de plus en plus fréquentes.

La réaction anaphylactique est la manifestation d'une grave réaction allergique aiguë. Elle peut consister, par exemple, en un œdème généralisé, une chute de tension, une constriction de la gorge, des complications cardiaques. Ces réactions brutales peuvent entraîner la mort.

Lors de son administration tout vaccin peut donner lieu à une réaction anaphylactique. C'est pourquoi il est recommandé au vaccinateur d'avoir à portée de main les médicaments indispensables à traiter une telle réaction. De plus le vaccinateur doit pouvoir rapidement se faire aider par un centre de réanimation en cas de complications cardio-respiratoires.

Nous pouvons être allergiques à des substances extérieures, mais aussi à des substances intérieures faisant partie de notre

propre corps. C'est ainsi que des malades peuvent rejeter et détruire, par exemple, leur propre cartilage, leur propres muscles, leur propre système nerveux, ils sont atteints d'une maladie dite auto-immune.

Un système immunitaire sain doit pouvoir réagir de façon équilibrée. Un système immunitaire trop sollicité risque soit de s'épuiser, soit de s'emballer.

Les antigènes et les anticorps

Quand une substance étrangère pénètre dans l'organisme d'une personne, son système immunitaire réagit. Différentes cellules analysent cette substance étrangère. Si elle est reconnue comme indésirable ou dangereuse, le système immunitaire de la personne induira plusieurs réactions. Une de celles-ci est de fabriquer une protéine spécifique qui va se lier à la substance en question et qui va la neutraliser. La substance étrangère est appelée antigène et la protéine salvatrice est appelée anticorps. Un vaccin apporte à l'organisme un ou plusieurs antigènes d'agents infectieux, bactéries ou virus, afin que l'organisme produise des anticorps spécifiques capables de neutraliser ces agents infectieux. Les antigènes apportés par les vaccins peuvent être des bactéries, des morceaux de bactéries ou des toxines bactériennes, ce peut être aussi des virus entiers ou des parties de ceux-ci.

Une personne sera considérée comme protégée des maladies déclenchées par ces bactéries ou virus lorsque, dans son sang, son taux d'anticorps spécifiques contre ces agents infectieux est élevé.

Certains vaccins contiennent comme antigène le germe infectieux dans son entièreté. La tendance actuelle en vaccinologie est cependant de n'employer que les parties les plus antigéniques des germes infectieux, celles qui sont responsables de la gravité de la maladie. Ces parties sont également appelées antigènes. Les premiers vaccins contre la coqueluche, par exemple, contenaient l'entièreté de la cellule bactérienne coquelucheuse, *Bordetella pertussis* (P). Ces vaccins étaient responsables de graves effets secondaires de type encéphalite, une inflammation du cerveau. Les nouveaux vaccins anti-coquelucheux sont mieux supportés car ils ne contiennent plus la cellule bactérienne dans

son entièreté mais seulement 3 morceaux de cette bactérie coquelucheuse. Ces vaccins sont appelés acellulaires (*Pertussis* acellulaire ou Pa). Les vaccins antipolio ont évolués d'une façon similaire. Les premiers vaccins antipolio, ceux qui ont servi aux grandes campagnes de vaccination de masse contre la poliomyélite, contenaient le virus entier de la polio, que le vaccin fût à virus vivant ou tué. Actuellement beaucoup de vaccins injectables antipolio ne contiennent plus que les 3 antigènes principaux du virus.

Un vaccin doit être antigénique mais non infectant

Pour être efficace un vaccin doit être suffisamment antigénique, c'est-à-dire être capable de provoquer la production d'anticorps en quantité suffisante pour protéger l'organisme de la maladie. Par contre, il ne doit pas être infectant, il ne doit pas provoquer la maladie.

Des virus atténués mais vivants, utilisés dans certains vaccins, peuvent, une fois introduits dans l'organisme, recouvrer leur virulence. Ils peuvent alors soit provoquer la maladie, soit provoquer des complications semblables à celles de la maladie. Ainsi, par exemple, le vaccin antipolio oral peut provoquer non seulement une forme bénigne de gastro-entérite, comme peut en provoquer le poliovirus, mais aussi des paralysies. De même le vaccin contre la rougeole peut provoquer non seulement une éruption, mais aussi une paralysie des nerfs oculomoteurs ou une encéphalite. Le vaccin contre les oreillons peut, lui, donner une inflammation des testicules tandis que celui contre la rubéole peut provoquer des douleurs articulaires. Le vaccin contre la fièvre jaune peut provoquer une atteinte viscérale fulminante semblable à celle provoquée par la maladie et peut aussi être à l'origine d'atteintes neurologiques diverses. Les vaccins à germes vivants sont donc des vaccins potentiellement infectants.

Toutes sortes de techniques sont utilisées pour avoir des antigènes non infectants. L'inactivation des germes, qu'ils soient bactériens ou viraux, est faite le plus souvent par la chaleur et/ou avec l'aide d'agents chimiques.

Par exemple, pour enlever leur caractère infectant, les toxines sécrétées par le bacille tétanique ou par le bacille diphtérique sont

généralement traitées par la chaleur et le formaldéhyde. Ces toxines perdent ainsi leur pouvoir infectant mais restent encore antigéniques. Elles sont appelées anatoxines et servent à la préparation des vaccins antitétaniques et antidiphtériques.

Pour augmenter le pouvoir antigénique d'un antigène, autrement dit pour qu'un antigène provoque la production par le système immunitaire d'une quantité maximale d'anticorps, cet antigène est souvent combiné à un adjuvant. Bien souvent cet adjuvant, dit d'immunité, est de l'aluminium. L'antigène est alors « adsorbé » sur l'aluminium c'est-à-dire qu'il y adhère par une liaison physique. C'est le même genre de phénomène qui se passe aussi quand du charbon de bois adsorbe des impuretés.

L'aluminium n'est pas le seul adjuvant d'immunité employé dans les vaccins. Par exemple, le squalène, un produit huileux, est l'adjuvant d'immunité employé dans le vaccin PANDEMRIX de la grippe pandémique mexicaine.

D'autres techniques existent encore pour renforcer le pouvoir antigénique des antigènes.

L'utilisation des anatoxines diphtérique et tétanique dans d'autres vaccins en est une. Les anatoxines diphtérique et tétanique conservent tellement bien leur pouvoir antigénique qu'elles sont utilisées comme support d'antigène dans la fabrication d'autres vaccins, elles sont alors appelées protéines vectrices et le vaccin préparé de cette façon est appelé vaccin conjugué. Chacune de ces anatoxines peut, par exemple, être combinée (conjuguée) à des antigènes provenant de méningocoques. Elles forment alors une combinaison « protéine vectrice - antigènes méningocoques ». Cette combinaison est fortement antigénique et va susciter la production d'anticorps anti-méningocoques. Le vaccin anti-méningocoque MENINGITEC est fabriqué avec une anatoxine diphtérique, le vaccin anti-méningocoque NEISVAC-C avec une anatoxine tétanique.

Pour expliquer une autre technique employée pour renforcer le pouvoir antigénique des antigènes, nous prendrons comme exemple la fabrication du vaccin anti-hépatite A EPAXAL. Un virus grippal, le virus influenza souche A Singapore/6/86 (H₁N₁) est multiplié sur des

cultures de cellules. Ces virus sont ensuite inactivés et débarrassés de leur matériel génétique. La coque restante de ces virus grippaux, qui contient les protéines antigéniques principales des virus grippaux, est renforcée par une double membrane composée de diverses molécules de phospholipides. Nous obtenons ainsi de petites sphères creuses constituant, après purification, des « virosomes synthétiques ». Le virus de l'hépatite A, dont on cherche à se prémunir, est multiplié également sur des cultures de cellules. Ces virus de l'hépatite A sont ensuite inactivés et accrochés à ces « virosomes synthétiques ». Ces constructions sont fortement antigéniques, elles amèneront l'organisme qui les reçoit à fabriquer des anticorps contre les virus de l'hépatite A qui ont été accrochés aux virosomes.

Il est à remarquer que la production d'anticorps n'est qu'un des nombreux moyens de lutte de l'organisme contre les agents infectieux. En l'absence de vaccination, lors d'une première infection avec un agent infectieux déterminé, l'organisme se guérit généralement avant l'arrivée des anticorps dans la circulation sanguine. L'organisme possède en effet des moyens de lutte autres que les anticorps pour inactiver virus et bactéries. Il est capable de paralyser, d'agglutiner, d'absorber ou de tuer ces agents infectieux. La fièvre est un des moyens de lutte de l'organisme contre les agents infectieux. La plupart des virus, y compris le poliovirus, ne résistent pas à une température supérieure à 39°C. Un organisme non vacciné possède donc des moyens de défense contre les agents infectieux. C'est environ une semaine après le début de l'infection que des anticorps spécifiques deviennent mesurables dans le sang. L'anticorps, en quelque sorte, n'est que la dernière cartouche que l'organisme tire pour se défendre. Mais c'est une cartouche qui l'aidera aussi à lutter rapidement et efficacement s'il devait faire face à une nouvelle attaque du même agent infectieux. L'immunité acquise par la maladie est durable et empêche généralement de la faire une deuxième fois.

La quantité d'anticorps développée suite à une vaccination n'est pas fixe, elle dépend du système immunitaire de la personne vaccinée, elle peut être très élevée, moyenne, basse ou même nulle.

Notons aussi qu'après vaccination, si l'organisme dispose d'anticorps, ce sont des anticorps dirigés contre les antigènes du vaccin, mais pas nécessairement contre les antigènes des agents infectieux qui circulent à un moment donné et qui déclenchent la maladie.

Cultures cellulaires et milieux nutritifs

Tout vaccin a donc pour base des agents infectieux, ceux-ci sont soit des bactéries, soit des virus. Pour la fabrication de vaccins ces agents infectieux sont produits en grande quantité, de façon artificielle, en laboratoire. Les bactéries sont cultivées dans des milieux nutritifs spécifiques. Les virus ont besoin pour se multiplier de cultures cellulaires et celles-ci, pour vivre et se développer, exigent des milieux nutritifs auxquels doivent être ajoutés des facteurs de croissance. De tels facteurs de croissance sont présents dans le sérum de veau, partie du sang de veau. Ce sérum est régulièrement ajouté à ces milieux nutritifs.

Les milieux nutritifs les plus souvent utilisés sont :

- le Milieu 199 de Hanks qui comprend notamment des vitamines, des acides aminés et des sels minéraux,
- le Milieu E-MEM ou Milieu minimum essentiel de Eagle (*Eagle's minimal essential medium*) qui contient du glucose, des acides aminés, des vitamines (acide folique, nicotinamide, riboflavine et vitamine B12), et des sels minéraux (chlorure de potassium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium et phosphate de dihydrogène de sodium),
- le Milieu D-MEM (*Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium*) qui est une variante du milieu E-MEM. Ce milieu contient 4 fois plus de vitamines et d'acides aminés et 2 à 4 fois plus de glucose que le E-MEM. Il contient en outre du fer. Ce milieu D-MEM est approprié pour nourrir presque tous les types de cellules, entre autres les cellules de singe, de hamster, de rat, de souris, de volaille, de poisson, ainsi que les cellules humaines.

Plusieurs types de cultures cellulaires sont utilisées pour la production de virus.

Les cultures primaires de cellules sont les cultures de cellules faites directement à partir

de tissus animaux ou humains. Ces tissus sont broyés et traités avec de la trypsine, un enzyme pancréatique, afin de dissocier les cellules les unes des autres. Des flacons contenant un milieu nutritif sont ensuite ensemencés avec ces cellules. Elles y croissent et s'y multiplient. Elles cessent cependant de se diviser lorsqu'elles se touchent, c'est l'inhibition de contact. La division cellulaire peut être relancée si les cellules sont « repiquées » c'est-à-dire si des cellules sont prélevées dans ces flacons et transférées dans de nouveaux flacons. Ce sont alors des sous-cultures qui permettent de prolonger la vie des cellules. Mais celles-ci finissent tout de même par vieillir et mourir. Il faut alors recommencer ce processus avec de nouveaux tissus.

Chaque virus a des affinités particulières pour certains tissus. Le poliovirus, par exemple, se développe facilement sur des cellules de rein de singe. Pour la fabrication des vaccins antipolio un nombre effarant de singes ont été sacrifiés afin de satisfaire le besoin des laboratoires en reins de singe.

Les cellules de cultures primaires, en se divisant, vieillissent, comme nous l'avons dit. Le nombre de divisions des cellules de cultures primaires ne dépasse guère 30. D'autre part, une bonne partie d'entre elles perdent un de leurs caractères de stabilité qui est la diploïdie, c'est-à-dire le fait d'avoir un nombre double de chromosomes. Des cellules anormales avec un nombre, par exemple, triple ou quadruple de chromosomes finissent par apparaître au sein de ces cultures. Ces inconvénients ont poussé à chercher des tissus pouvant être à la base de souches cellulaires capables de se diviser un grand nombre de fois et capables de conserver leur nombre double de chromosomes tout au long de leurs divisions. Les cellules embryonnaires répondaient à ces critères. Jeunes, elles peuvent se diviser jusqu'à 50 fois, et, convenablement sélectionnées, elles conservent leur caractère diploïde tout au long de leurs divisions.

La préparation de souches cellulaires embryonnaires humaines est faite à partir d'embryons humains avortés. A l'époque des premières cultures cellulaires humaines, la Suède était un des seuls pays à autoriser l'avortement. C'est donc dans un hôpital suédois que l'on a pu recueillir un fœtus humain avorté. Les organes de ce fœtus ont été congelés dans l'azote liquide afin d'en

assurer la conservation de nombreuses années. La souche de culture cellulaire WI38 est une souche diploïde isolée au Wistar Institute de Philadelphie à partir de fibroblastes (cellules du tissu de soutien) de poumon de ce fœtus suédois. La souche MRC5 est une autre souche embryonnaire de cellules diploïdes, elle provient également de fibroblastes de tissu pulmonaire d'un fœtus humain avorté. Toutes ces cellules embryonnaires diploïdes se divisent un plus grand nombre de fois que les cellules de cultures primaires mais elles finissent par vieillir et par devoir être renouvelées.

Une lignée cellulaire continue est formée de cellules capables de se diviser indéfiniment. Celles-ci peuvent être choisies parmi divers tissus cancéreux. Mais elles peuvent aussi être prélevées sur des tissus sains et rendues « immortelles » grâce à l'action d'agents viraux ou d'agents chimiques. En plus de leur capacité de croissance illimitée, ces cellules, initialement saines, ont acquis des caractéristiques semblables à celles de cellules cancéreuses, comme par exemple, celle de contenir des aberrations chromosomiques. La lignée cellulaire continue est en fait une lignée cellulaire cancérisée.

Les cellules Véro sont des cellules d'une lignée cellulaire continue dérivée des cellules du rein de singe vert africain. La lignée cellulaire continue CHO est dérivée de cellules d'ovaires de hamster chinois.

Les vaccins recombinants sont des vaccins préparés à l'aide de cultures de cellules génétiquement modifiées. La plupart des vaccins anti-hépatite B sont fabriqués de cette manière. Ces vaccins contiennent l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, protéine située à la périphérie de la capsule du virus. Cette protéine est sous la dépendance d'un gène du virus. L'antigène de surface du virus de l'hépatite B est aussi appelé antigène australien. La technique de fabrication de ces vaccins recombinants de l'hépatite B consiste à isoler le gène dont dépend l'antigène australien et à l'incorporer au matériel génétique de cellules de levure. Celles-ci deviennent donc des cellules génétiquement modifiées, des OGM. Lors de leur croissance elle produiront l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. Les cultures cellulaires de levures génétiquement modifiées devront ensuite être éliminées pour permettre d'isoler l'antigène désiré. Celui-ci devra être purifié et

concentré pour en faire un antigène vaccinal. Cette technique de modification génétique des cellules s'appelle technique de l'ADN recombinant et les vaccins produits avec l'aide de cette technique sont appelés, comme dit plus haut, vaccins recombinants.

Comme nous le verrons plus loin, l'usage de toutes ces cultures cellulaires pour la fabrication des vaccins n'est pas sans poser de nombreux problèmes.

(Voir Biblio 1 - 6)

Le nom des milieux nutritifs utilisés pour la production des antigènes d'un vaccin est parfois signalé sur la notice accompagnant le vaccin, mais leur composition n'y est pas nécessairement indiquée et reste la plupart du temps une inconnue autant pour celui qui reçoit le vaccin que pour celui qui l'administre.

A côté des antigènes, des adjuvants et des résidus provenant des cultures cellulaires, un vaccin contient encore un certain nombre de substances, et notamment des minéraux.

Pour pouvoir être injecté, un produit doit être rendu isotonique au plasma sanguin, c'est-à-dire avoir la même pression osmotique que lui. La pression osmotique peut être mise en évidence par l'expérience suivante. Dans l'un des compartiments d'un récipient constitué de deux compartiments séparés l'un de l'autre par une membrane semi-poreuse ne laissant passer que de l'eau, nous versons de l'eau additionnée de sel et dans l'autre compartiment une quantité égale d'eau pure. Nous voyons de l'eau pure passer dans le compartiment d'eau salée. Ce mouvement cessera quand les deux solutions auront la même pression osmotique, le niveau des deux compartiments ne sera plus identique mais les liquides resteront immobiles.

Si une solution de pression osmotique supérieure à celle du plasma sanguin (hypertonique par rapport au plasma sanguin) est injectée dans le sang, elle va pomper l'eau des éléments cellulaires constitutifs du sang, en particulier des globules rouges, et les faire éclater. Si une solution de pression osmotique inférieure à celle du plasma sanguin (hypotonique par rapport au plasma sanguin) est injectée dans le sang, des éléments cellulaires constitutifs du sang, vont se gorger d'eau, gonfler et éclater. Donc, si une solution qui n'est pas isotonique au plasma sanguin est injectée en intraveineux, elle va

principalement causer l'éclatement de globules rouges.

Une solution hypertonique ou hypotonique au plasma sanguin, injectée en sous-cutanée ou en intramusculaire, va de même provoquer des dégâts. Elle sera irritante pour les structures cellulaires voisines du point d'injection. Une solution hypertonique au plasma sanguin attirera vers elle un certain volume de liquide privant ainsi d'eau les structures voisines du point d'injection. Une solution hypotonique au plasma sanguin se résorbera difficilement, stagnant plus ou moins longtemps au point d'injection. Une solution hypertonique ou hypotonique au plasma sanguin, injectée en sous-cutanée ou en intramusculaire, provoquera au point d'injection un gonflement suivi d'une réaction inflammatoire.

Tout ceci explique que les vaccins destinés à être donnés par injection doivent être rendus isotoniques au plasma sanguin.

Un vaccin doit également avoir un degré d'acidité voisin de celui du sang. Le pH d'une solution indique son degré d'acidité. Un pH de 7 représente la neutralité. Une solution dont le pH est situé entre 0 et 7 est acide, une solution dont le pH est situé entre 7 et 14 est alcaline. Le sang a un pH qui avoisine 7,4. Bien souvent, des solutions tampons, composées de divers sels minéraux capables d'absorber l'excès d'acidité ou l'excès d'alcalinité, sont ajoutées aux vaccins afin que le pH de ceux-ci se rapproche du pH sanguin.

Purification des vaccins

La fabrication des vaccins donne naissance à de nombreux déchets : protéines et ADN des cellules de culture, protéines de sérum de veau, résidus d'acides aminés, de minéraux et de vitamines des milieux de culture, résidus des divers produits chimiques utilisés. Tous ces déchets doivent, ou devraient, être éliminés des vaccins avant leur emploi. Des purifications sont effectuées lors de la fabrication d'un vaccin mais elles ne peuvent garantir à 100 % la pureté du produit final. Un vaccin contient toujours des résidus de fabrication. Un produit purifié, ou même hautement purifié, n'est pas un produit garanti pur, c'est même certainement un produit impur.

Actuellement, certains fabricants de vaccins ont tendance à signaler l'existence dans leurs produits de substances faiblement dosées : ceci leur permet de mieux dégager leur

responsabilité en cas de réactions allergiques. Mais, de toute manière, la personne qui aura reçu le vaccin aussi bien que celle qui l'a administré ne connaîtra que les substances du vaccin que les fabricants auront bien voulu signaler.

Conservation et conditionnement des vaccins

Pour pouvoir commercialiser un vaccin, il faut que le produit final puisse être conservé sans s'altérer. C'est ici qu'interviennent des antiseptiques, des antibiotiques, des minéraux antibactériens comme le bore ou le mercure. Les vaccins présentés dans des flacons multidoses contiennent presque toujours du mercure.

Dans un certain nombre de vaccins, l'une des parties du vaccin risquerait de s'altérer si elle était d'emblée mélangée aux autres parties. Le vaccin est alors présenté sous la forme de deux flacons à mélanger au moment de l'emploi. Parfois le premier flacon contient un produit lyophilisé, c'est-à-dire une poudre séchée, et le second un solvant, un liquide. C'est le cas, par exemple, de certains vaccins contre la méningite à *Haemophilus b*. D'autres vaccins sont présentés sous forme de deux flacons contenant chacun une solution liquide. C'est le cas, par exemple, du vaccin PANDEMRIX, un des vaccins contre la grippe « mexicaine », dont un flacon contient une suspension avec l'antigène et l'autre une émulsion avec l'adjuvant.

Les bouchons qui ferment les flacons de vaccins ou le piston de certaines seringues contenant un vaccin prêt à être injecté peuvent être fabriqués avec du latex. Des

particules de latex peuvent alors se dissoudre dans le liquide vaccinal. Cela peut engendrer de graves réactions chez les personnes allergiques au latex. Certains fabricants de vaccins le signalent dans leur notice.

La vaccinologie, science interpellante

La fabrication des vaccins fait appel à des techniques de pointe et on ne peut qu'être admiratif devant tant de science et de savoir-faire. La fabrication des vaccins recourt à des produits chimiques parfaitement aseptisés et de formule connue. Mais elle est basée sur du matériel vivant : virus, bactéries, levures, tissus animaux et tissus humains. Ce matériel n'est pas nécessairement aseptique et ses éléments constitutifs ne sont pas tous connus. De plus, les vaccins sont destinés à être donnés, le plus souvent par injection, à des organismes humains, organismes vivants fort complexes et tous différents. La connaissance du vivant a beaucoup progressé, mais nous sommes encore loin, très loin, extrêmement loin, d'avoir saisi tous les mécanismes qui interviennent dans une réaction immunitaire.

Nous ne pouvons prévoir comment le système immunitaire de chacun réagira aux constituants d'un vaccin. Le système immunitaire ne se réduit pas à une formule mathématique. Ses réactions échappent bien souvent à notre compréhension et à notre contrôle.

Les vaccins et la pratique vaccinale nous interpellent, autant sur le plan médical que sur le plan éthique. La vaccinologie, comme toute la médecine, n'est pas une science exacte.

CONSTITUANTS IMPORTANTS DES VACCINS

Voici quelques constituants importants des vaccins classés par ordre alphabétique et décrits brièvement :

ACIDES AMINES

Les acides aminés sont des corps chimiques formés de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et d'azote. Les acides aminés sont le matériau de base des protéines. Vingt acides aminés suffisent à former toutes les protéines humaines.

Huit de ces acides aminés ne peuvent être synthétisés par l'être humain. Ces acides aminés sont dits essentiels. Ce sont l'Isoleucine, la Leucine, la Lysine, la Méthionine, la Phénylalanine, la Thréonine, le Tryptophane et la Valine. Douze autres acides aminés sont dits non essentiels. Ce sont l'Alanine, l'Asparagine, l'Acide aspartique, la Cystéine, la Glutamine, l'Acide glutamique, la Glycine, l'Histidine, la Proline, la Sérine, la Tyrosine.

Les acides aminés font partie des milieux nutritifs indispensables au développement des

cultures cellulaires utilisées dans la fabrication des vaccins. C'est ainsi que l'on retrouve des acides aminés dans le milieu 199 de Hanks, le milieu E-MEM et le milieu D-MEM.

ADN - ARN

Les acides désoxyribonucléiques (ADN) sont les principaux constituants des chromosomes situés dans le noyau de chaque cellule. L'ADN est le support de l'hérédité.

Les acides ribonucléiques (ARN) sont des filaments simples situés essentiellement dans le cytoplasme, partie de la cellule qui entoure le noyau. Ils servent notamment à la formation des protéines. Ce sont eux qui, recevant l'information de l'ADN, assemblent en une protéine des acides aminés présents dans la cellule.

Malgré les différentes purifications que subit un vaccin, des débris cellulaires dont des fragments d'ADN et d'ARN peuvent se retrouver dans le produit final. L'ADN résiduel d'un vaccin peut, par exemple, venir s'intégrer à l'ADN d'une cellule de celui qui reçoit le vaccin, donc à son patrimoine génétique, et ainsi perturber ses fonctions cellulaires. Ceci peut être particulièrement dangereux lorsqu'il s'agit de l'ADN d'un virus génétiquement modifié ou de l'ADN d'un des nombreux virus qui infectent malencontreusement les cultures cellulaires destinées à la production des vaccins.

(Voir Biblio 6 - 9)

(Voir aussi plus loin **VIRUS**)

ALBUMINE HUMAINE

L'albumine humaine est une protéine du sang humain. La fraction protéique du plasma, partie du sang qui ne contient pas les globules, contient environ 50% d'albumine.

Actuellement les préparations d'albumine humaine faites à partir de sang humain sont concurrencées par l'albumine humaine produite par génie génétique c'est-à-dire par des cellules génétiquement modifiées, des OGM. C'est ce qu'on appelle une albumine humaine recombinée. Celle-ci est produite sur des cultures de levures *Pichia pastoris*. Elle serait plus pure et donnerait moins d'effets secondaires que les anciennes préparations d'albumine.

Dans le sang, l'albumine transporte de nombreuses substances, minéraux, hormones, acides gras....

Par son pouvoir osmotique elle retient l'eau dans le compartiment sanguin. Chaque molécule d'albumine est constituée de 550 acides aminés, constituant ainsi une réserve importante d'acides aminés. Chez les personnes souffrant de dénutrition, ou chez les personnes ayant subi des pertes importantes de liquide comme chez les grands brûlés, on administre des solutions d'albumine.

L'albumine fait partie de certains milieux nutritifs nécessaires à la fabrication des vaccins.

Des réactions allergiques peuvent se voir lors de perfusions de solution d'albumine. Une sensibilité à l'albumine peut se développer chez des personnes qui doivent recevoir régulièrement des produits en contenant, que ces produits soient du sang ou des solutions nutritives.

(Voir Biblio 10 - 21)

ALUMINIUM

L'aluminium est, sur notre terre, le plus abondant des métaux. Dans la nature, il n'existe pas à l'état libre. Combiné à l'oxygène, au fluor et au silicium, il constitue environ 8 % de l'écorce terrestre.

L'aluminium sous forme de métal a de très nombreux usages. Il est léger, très malléable, inaltérable par l'eau, bon conducteur de la chaleur et de l'électricité. Il a une place importante dans l'industrie électrique et dans l'industrie des moyens de transport (vélos, motos, automobiles, avions) ainsi que dans l'industrie du bâtiment (fabrication d'échelles, d'échafaudages, de poutrelles, de châssis). L'aluminium entre dans la fabrication de nombreux ustensiles de cuisine et d'appareils électro-ménagers. Il sert à divers emballages et intervient notamment dans le conditionnement de multiples denrées alimentaires aussi bien liquides que solides. On le retrouve ainsi dans les cannettes de boissons, les boîtes de conserves, les feuilles d'aluminium, les barquettes et les platines en aluminium.

Sous forme de sels, l'aluminium est utilisé dans les domaines agro-alimentaire, cosmétique et médical.

L'aluminium peut entrer dans l'organisme humain par les voies respiratoires, par la peau et les muqueuses, par la voie digestive et par injection.

L'aluminium contenu dans l'air peut être absorbé par le nez et la bouche. L'air des usines de traitement de l'aluminium est souvent chargé en poussières contenant de l'aluminium. L'usage de certaines drogues et de certains pesticides peut être à l'origine d'une intoxication à l'aluminium par inhalation.

Les intoxications aluminiques au départ de la peau ou des muqueuses sont, pour la plupart, dues à des produits cosmétiques ou à des médicaments à usage externe contenant de l'aluminium.

L'aluminium peut être présent en quantité variable dans les aliments et l'eau de boisson. Les sels d'aluminium servent régulièrement de coagulants pour précipiter les matières organiques des eaux destinées à la consommation. L'OMS préconise de ne pas dépasser la dose de 200 µg d'aluminium par litre d'eau potable. Mais des études montrent que le risque de contracter la maladie d'Alzheimer, la plus courante des démences des personnes âgées, est plus élevé dans les régions où l'eau contient plus de 100 µg d'aluminium par litre que dans les régions où l'eau contient moins de 100 µg d'aluminium par litre.

Les additifs alimentaires à base d'aluminium, le conditionnement des boissons et des aliments dans des contenants en aluminium augmente aussi la quantité d'aluminium ingérée.

L'injection intraveineuse de liquides de perfusion, comme par exemple l'injection à des prématurés de solutions nutritives, peut être la cause d'une accumulation d'aluminium dans le corps. Une étude comparative portant sur l'alimentation de prématurés au moyen de perfusions, a révélé des altérations du développement mental chez les nourrissons âgés de 18 mois dont les perfusions contenaient de l'aluminium.

L'injection d'un vaccin contenant de l'aluminium constitue également un apport non négligeable d'aluminium.

L'aluminium est une substance toxique pour toutes les cellules de l'organisme, comme, par exemple, les cellules musculaires, les cellules osseuses, les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sanguines. Il agit particulièrement sur les cellules du système nerveux. L'aluminium accélère le processus de vieillissement des structures nerveuses du

cerveau et favorise l'éclosion des maladies de neurodégénérescence. Dans des cultures de cellules nerveuses humaines, l'aluminium induit les mêmes effets d'inflammation et de mort cellulaire que ceux retrouvés dans la maladie d'Alzheimer.

L'aluminium est encore une substance génotoxique, c'est-à-dire capable de provoquer des mutations dans les gènes, aussi bien dans les gènes des cellules végétales, que dans les gènes des cellules animales et humaines.

Des sels d'aluminium, tels l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium et le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium, sont utilisés comme adjuvants dans de nombreux vaccins.

Bien que les vaccins contenant de l'aluminium soient injectés en intramusculaire, ils peuvent causer des réactions locales indésirables. Ces réactions d'hypersensibilité, dues à l'aluminium vaccinal, sont très fréquentes et parfois fort désagréables. Il peut se former au site d'injection des nodules prurigineux, persistant parfois de nombreuses années ou des pseudolymphomes cutanés, c'est-à-dire des grosseurs ressemblant à des tumeurs cancéreuses des ganglions lymphatiques.

La persistance de l'aluminium vaccinal à l'endroit d'injection peut même déclencher chez certaines personnes une réaction inflammatoire importante qui peut envahir l'ensemble de l'organisme. Chez elles, les biopsies musculaires faites à l'endroit d'injection montrent une réaction inflammatoire des enveloppes musculaires et font découvrir des globules blancs, des macrophages, bourrés de cristaux d'hydroxyde d'aluminium provenant des vaccins administrés. Cette lésion tissulaire a été appelée « myofasciite à macrophages », elle est la conséquence directe de l'injection d'un vaccin contenant de l'aluminium. Les personnes atteintes de cette sorte de myofasciite ont non seulement des douleurs musculaires locales, mais peuvent aussi présenter une altération de leur état général avec fièvre, maux de tête, fatigue chronique, faiblesse musculaire générale, douleurs musculaires et articulaires dans tout le corps. Les plaintes de ces personnes ont d'abord été considérées comme ayant une origine psychologique mais il a bien fallu admettre

une cause physique à leurs maux, des enfants et même des nourrissons peuvent souffrir de ce syndrome.

L'aluminium des vaccins a pu jouer aussi un rôle dans l'apparition du syndrome de la guerre du Golfe, maladie qui affecte les vétérans de cette guerre et dont les symptômes ressemblent à ceux de la myofasciite à macrophages.

Afin de déterminer le rôle possible des vaccinations dans le syndrome de la guerre du Golfe, des expériences furent menées sur des souris avec les adjuvants des vaccins reçus par les soldats avant leur départ pour l'Irak. Les souris qui avaient reçu l'hydroxyde d'aluminium montrèrent un déficit moteur, une perte neuronale de 35% et d'autres signes de dégénérescence nerveuse. Les auteurs de cette étude concluent que l'aluminium des vaccins a pu jouer un rôle dans l'apparition du syndrome de la guerre du Golfe.

L'aluminium vaccinal peut, comme l'ont montré des expériences sur animaux et comme indiqué dans le tableau qui suit, passer dans le sang et envahir tous les organes. L'aluminium, lié à certaines protéines dans le sang, parvient à tromper la vigilance de la barrière sang-cerveau, cette couche de cellules protectrices qui entoure le cerveau et les méninges et qui empêche des substances indésirables de s'introduire dans les structures nerveuses. En trompant la vigilance de cette barrière l'aluminium pénètre facilement dans le cerveau, y causant des dégâts. Mais l'aluminium peut aussi causer une altération de la barrière sang-cerveau. Cette barrière, lésée, ne remplit plus dès lors son rôle de protection et d'autres substances, indésirables pour le cerveau, peuvent à leur tour y pénétrer, ce qui peut mener à de graves désordres neurologiques.

**DEVENIR DES ADJUVANTS ALUMINIQUES
VACCINAUX APRES LEUR INJECTION
INTRAMUSCULAIRE**

Cette expérience, destinée à suivre dans le corps le trajet d'adjuvants vaccinaux aluminiques, a été menée sur des lapines blanches de Nouvelle-Zélande.

Deux lapines reçurent en intra-musculaire une solution de 0,2 ml d'hydroxyde d'aluminium et deux autres lapines reçurent, de la même manière, une solution de 0,2 ml de phosphate d'aluminium. Ces sels d'aluminium furent préalablement « marqués » avec de

l'aluminium radioactif (Al-26), ceci afin de pouvoir facilement appréhender le devenir de l'aluminium injecté dans le corps des lapines. Le temps d'observation après l'injection fut fixé à 28 jours. Après ce laps de temps les animaux furent sacrifiés et leurs organes furent examinés.

Pourcentage d'Al^{*}
provenant de l'hydroxyde d'aluminium**

Al^{***}	%
injecté	100,00%
passant dans le sang	17,00%
éliminé par les urines	6,00%
retenu à l'endroit d'injection	83,00%
distribué dans les organes	11,00%

Pourcentage d'Al^{*}
provenant du phosphate d'aluminium**

Al^{***}	%
injecté	100,00%
passant dans le sang	51,00%
éliminé par les urines	22,00%
retenu à l'endroit d'injection	49,00%
distribué dans les organes	29,00%

Un échantillon de sang prélevé 1 heure après l'injection montra que de l'aluminium était déjà passé dans le sang.

L'examen d'un certain nombre d'organes après la période de 28 jours montra un dépôt anormal d'aluminium dans les reins, la rate, le foie, le coeur, les organes lymphatiques et le cerveau. Dans chacun de ces tissus le dépôt d'aluminium était plus important chez les lapines à qui on avait injecté du phosphate d'aluminium que celui retrouvé chez les lapines à qui on avait injecté de l'hydroxyde d'aluminium.

Si l'on voulait refaire cette expérience sur un être humain, comme le suggère un des auteurs de l'article, il conviendrait de la refaire sur des nourrissons. Mais quels sont les parents prêts à accepter que l'on injecte à leur nourrisson un produit radioactif ?

L'aluminium dans les vaccins est loin, très loin d'être une substance inoffensive, dénuée d'effets secondaires. La toxicité de l'aluminium dans les vaccins est une réalité largement sous-estimée.

(Voir Biblio 22 - 124)

(Voir aussi **Squalène**)

(Voir également Vaccins contre l'Hépatite A , Vaccins contre l'Hépatite B , Vaccins contre les

Hépatites A et B, Vaccins contre le Tétanos, Vaccins Diphtérie-Tétanos, Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche, Vaccin contre le Charbon, Vaccins contre les Papillomavirus)

ANTIBIOTIQUES

La présence d'agents microbiens est très fréquente dans les laboratoires. Malgré toutes les précautions prises, les cultures cellulaires s'infecteraient si l'on n'y ajoutait pas des agents anti-infectieux parmi lesquels les antibiotiques ont une place de choix. Ces antibiotiques servent donc à prévenir l'infection des cultures cellulaires durant le temps de préparation des vaccins mais peuvent aussi servir à la conservation du produit fini. Ils peuvent donc se retrouver en plus ou moins grande quantité dans les vaccins. Ces antibiotiques peuvent provoquer, chez celui qui reçoit un vaccin, des réactions allergiques locales bénignes, comme une rougeur ou un oedème à l'endroit d'injection, mais aussi des réactions allergiques générales comme de l'urticaire généralisé ou un choc anaphylactique.

Les antibiotiques rencontrés dans les vaccins étudiés sont la néomycine, la kanamycine, la polymyxine B, la gentamicine, la chlortétracycline, l'amphotéricine B.

La néomycine se retrouve dans de nombreuses préparations médicales et dans de nombreux vaccins. Beaucoup de personnes sont allergiques à cet antibiotique.

(Voir Biblio 125 -140)

BENZETHONIUM

Le chlorure de benzéthonium est un antiseptique. Ses propriétés antibactériennes relèvent de plusieurs mécanismes : dénaturation plus ou moins sélective de protéines ou d'enzymes, destruction de la membrane cellulaire, blocage de la production des protéines cellulaires. Il entre dans la composition de détergents, d'antiseptiques cutanés ou cutanéomuqueux et de spermicides.

Le chlorure de benzéthonium peut provoquer des réactions allergiques. C'est un agent toxique pour les cellules des mammifères. Il est utilisé dans des traitements anticancéreux.

Dans les vaccins il sert d'agent conservateur.

(Voir Biblio 141 - 144)

BENZONASE

L'endonucléase benzonase^R est un enzyme qui attaque et dégrade toutes les formes d'ADN et d'ARN. Elle est parfois utilisée pour purifier le vaccin des débris des cultures cellulaires ayant servi à sa fabrication. C'est un produit très stable qui maintient son activité durant des mois et il n'est pas facile de s'en débarrasser. Le mettre en contact 30 minutes avec une solution de soude caustique chauffée à 70°C permet de l'inactiver complètement. Mais cette méthode ne peut être employée dans la préparation d'un vaccin car elle en dénaturerait les autres constituants.

(Voir Biblio 145)

BETA-PROPIOLACTONE

La bêta-propiolactone est un liquide incolore à odeur piquante de formule C₃H₄O₂. Elle est inflammable, irritante et corrosive pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et les voies digestives. Elle a chez l'animal des effets mutagènes, génotoxiques et cancérigènes certains, c'est-à-dire qu'elle provoque des mutations dans les gènes, qu'elle en altère la structure et qu'elle induit des cancers. Elle est considérée comme ayant un effet cancérigène probable chez l'homme. C'est un produit classé dans la catégorie des produits toxiques soumis à réglementation.

La bêta-propiolactone fut jadis utilisée pour stériliser certaines denrées alimentaires.

En biologie expérimentale la bêta-propiolactone sert à provoquer des mutations dans des cultures de levure, ce qui permet d'étudier l'action de médicaments anticancéreux. La bêta-propiolactone sert également à provoquer chez l'animal des cancers expérimentaux, ceux-ci permettent de tester et d'étudier les propriétés de médicaments anti-cancéreux.

Dans la fabrication de certains vaccins, la bêta-propiolactone est utilisée pour inactiver des virus.

(Voir Biblio 146 - 153)

BORAX

(Borate de sodium hydraté)

L'acide borique, l'additif alimentaire E284, tout comme le borax (borate de sodium hydraté), l'additif alimentaire E 285, sont des agents conservateurs.

L'acide borique est utilisé pour la conservation des oeufs d'esturgeon (caviar) et dans certains bains de bouche.

Acide borique et borax peuvent être irritants pour la peau, les yeux, les muqueuses digestives et les muqueuses respiratoires.

Acide borique et borax sont génotoxiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent causer des dégâts aux chromosomes humains, et donner naissance à des anomalies génétiques.

Dans les vaccins le borax est utilisé comme agent conservateur.

(Voir Biblio 154 - 157)

CHLORURE DE SODIUM

Le chlorure de sodium a pour formule chimique NaCl. Il est très abondant dans la nature et constitue la partie la plus importante du sel, substance cristalline blanche ou grisâtre. Le sel lui-même est extrait soit de mines de sel, c'est le sel gemme, soit de l'eau de mer, c'est le sel marin. L'eau de mer contient 30 à 40 grammes de sel par litre. En s'évaporant elle laisse place à des cristaux de sel. Le sel marin cristallisé contient de 96 à 98 % de chlorure de sodium.

Le sel est le principal condiment alimentaire. Les animaux l'apprécient aussi. Les ions sodium Na^+ stimulent les papilles gustatives tandis que les ions chlore Cl^- donnent le goût salé. Le sel de table peut être non raffiné ou raffiné. Notre sang contient naturellement du chlorure de sodium. Celui-ci est en partie responsable de la pression osmotique du sang.

A partir d'une certaine concentration le sel stoppe le développement des bactéries.

Le sel est utilisé dans l'industrie notamment pour produire du chlore, de l'hydrogène et de la soude caustique.

Le sérum physiologique est une solution d'eau et de chlorure de sodium à 0,9%. Il a la même pression osmotique que le plasma sanguin, autrement dit, il est isotonique au plasma sanguin. Il a de nombreux usages médicaux, comme par exemple, le nettoyage des plaies et le rinçage des cavités nasales des nourrissons.

Le chlorure de sodium sert aussi à rendre isotonique au plasma sanguin des préparations à injecter, comme par exemple, des vaccins.

CTAB

(Cétrimide, Bromure de cétrimonium, Bromure de céthyl-triméthyl ammonium)

Il s'agit d'un produit détergent. Il est utilisé comme antiseptique, pour ses propriétés antimicrobiennes. Il peut être irritant et allergisant.

Dans les vaccins il sert d'agent conservateur.

(Voir Biblio 158 - 167)

DESOXYCHOLATE DE SODIUM

(sel monosodique de l'acide désoxycholique)

Le désoxycholate de sodium est un dérivé de sels biliaries. C'est un solide poudreux qui, chauffé, libère du monoxyde et du dioxyde de carbone. Le monoxyde de carbone est à l'origine de graves intoxications. Il se fixe en effet sur l'hémoglobine des globules rouges, empêchant celle-ci de porter aux cellules l'oxygène dont elles ont besoin pour vivre.

Le désoxycholate de sodium fait partie de milieux nutritifs utilisés en laboratoire de biologie pour mettre en évidence des agents pathogènes provenant d'échantillons de flore digestive. Il sert également comme dissolvant de membranes dans l'élaboration des vaccins.

Le désoxycholate de sodium endommage l'ADN cellulaire, provoque des mutations. Il a des propriétés mutagènes et génotoxiques. C'est un des facteurs favorisant les lésions oesophagiennes et le cancer de l'oesophage. Il serait également un facteur de risque du cancer colo-rectal.

(Voir Biblio 168 -178)

DEXTRAN

Le dextran est une molécule formée par un assemblage de nombreuses molécules de dextrose (glucose). Son poids moléculaire est très élevé. Les solutions de dextran sont utilisées comme substitut de sang dans les hémorragies et les pertes liquidiennes. Elles sont administrées sous forme de perfusions intraveineuses. Le dextran peut être source d'accidents graves. Il peut en effet provoquer des chocs anaphylactiques parfois mortels. Certains vaccins contiennent du dextran.

(Voir Biblio 17; 179 - 183)

EDTA SODIQUE

(Edate disodique, Ethylène-diamine-tétracétate disodique dihydraté)

L'EDTA sodique est une substance chimique capable de se lier à des métaux. C'est un chélateur des métaux. Il est utilisé pour agripper les métaux lourds en cas d'intoxication par l'un d'entre eux et permettre ainsi son élimination. Il s'administre par voie orale ou par voie intraveineuse. Son emploi est délicat car il agrippe non seulement des métaux comme le plomb, le mercure ou l'aluminium, mais aussi le calcium, risquant de provoquer une hypocalcémie. Les effets secondaires le plus souvent rencontrés lors de son emploi sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des crampes abdominales, des douleurs musculaires, des maux de tête, des malaises, un arrêt cardiaque. Des décès sont déjà survenus lors de l'emploi de cette substance.

Certains vaccins contiennent de l'EDTA.

(Voir Biblio 184 - 188)

EDULCORANTS ET EXHAUSTEURS DE GOUT

Aspartame : L'aspartame est un édulcorant et exhausteur de goût obtenu par voie synthétique. Il a un pouvoir sucrant 200 fois plus important que le sucre ordinaire. C'est l'additif alimentaire E951. Un des effets des édulcorants comme des exhausteurs de goût est de stimuler l'appétit et ainsi de favoriser l'obésité. (Voir Biblio 189 - 195)

L'aspartame aide à l'engraissement des animaux d'élevages, en particulier à celui des porcs et des bovidés.

La Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis approuva pour la première fois l'aspartame en 1974, mais l'interdit deux ans plus tard, suite à des études montrant sa nocivité. Un remaniement ultérieur du personnel de la FDA, sous la présidence de Reagan, permit à l'aspartame de faire sa réapparition sur le marché des édulcorants. La FDA l'autorisa dans la nourriture solide en 1981, puis dans les boissons en 1983. Il n'en reste pas moins que l'aspartame peut provoquer de nombreux effets secondaires. La FDA en reconnaît maintenant 92, allant de simples maux de tête au cancer du cerveau. Le Dr H.J. Roberts, auteur d'un ouvrage de plus de 1000 pages sur l'aspartame, décrit cet édulcorant de synthèse comme un véritable poison. Il précise que l'aspartame est constitué de 50% de phénylalanine, de 40% d'acide aspartique et de 10% d'ester de méthyle. Celui-ci, une fois avalé, se

transforme en méthanol, poison très toxique, qui, à son tour, se dégrade en formaldéhyde dont nous parlerons plus loin.

L'aspartame est formellement contre-indiqué aux personnes qui souffrent de phénylcétonurie, un trouble de l'absorption de la phénylalanine, acide aminé qu'elles ne peuvent métaboliser.

L'aspartame est un cancérigène multipotential. Il est capable de provoquer de nombreux types de cancers.

Malgré sa dangerosité, l'aspartame est actuellement encore très utilisé comme succédané de sucre, notamment dans beaucoup de produits alimentaires et de nombreuses boissons "light". On le retrouve comme édulcorant dans certains médicaments et dans certains vaccins oraux.

(Voir Biblio 196 - 210)

Glutamate de sodium :

(Glutamate monosodique)

Le glutamate de sodium est un exhausteur de goût. C'est l'additif alimentaire E621. Il est capable de provoquer des crises de boulimie. C'est un produit considéré comme une excitotoxine, un destructeur du système nerveux central. Le Dr Russell Blaylock, dans son livre "Excitotoxins : The taste that kills" , met en garde contre ce poison. Par son action sur les récepteurs glutamate du cerveau, il peut provoquer un développement anormal du cerveau et jouer un rôle non négligeable dans l'apparition de l'autisme et des comportements autistiques.

On retrouve du glutamate de sodium dans certains vaccins. Il peut faire partie de certains milieux nutritifs destinés aux cultures cellulaires ou servir de stabilisant .

(Voir Biblio 211 - 224)

Saccharine : La saccharine est un édulcorant de synthèse, dérivé du pétrole. La saccharine est le premier édulcorant synthétique que l'on a découvert.

La saccharine est utilisée, notamment au Japon, pour la fabrication de certains pesticides. Mais son usage le plus important dérive de son pouvoir sucrant qui est 350 à 500 fois celui du saccharose, le sucre ordinaire. L'additif alimentaire E954 comprend la saccharine et ses sels, le saccharinate de sodium, le saccharinate de potassium et le saccharinate de calcium. Ces additifs peuvent se retrouver dans des aliments destinés à l'homme autant qu'à l'animal, mais aussi dans

du tabac, dans des dentifrices, des bains de bouche et des produits pharmaceutiques.

La saccharine et ses dérivés sont toxiques pour la cellule. Ils peuvent provoquer des allergies. Ils sont génotoxiques et cancérigènes chez l'animal. Chez l'homme ils peuvent provoquer des cancers de la vessie et des voies urinaires.

On le retrouve comme édulcorant dans certains médicaments et dans certains vaccins oraux.

(Voir Biblio 207 ; 225 - 231)

ETHANOL

(Alcool éthylique, Alcool)

L'éthanol ou alcool éthylique est l'alcool qui entre dans la composition de nombreuses boissons. L'alcool éthylique des boissons est obtenu par la fermentation de fruits ou de céréales, , comme dans le vin, la bière et le cidre, ou par distillation de vin, de cidre, de fruits, de grains, de pommes de terre et de certains autres végétaux.

L'éthanol est utilisé comme antiseptique. La meilleure antiseptie est procurée par une solution d'éthanol à 70% (70 ml d'éthanol dilué dans 100 ml d'eau), communément appelée solution antiseptique d'alcool.

L'alcool est utilisé dans certains vaccins pour ses propriétés dissolvantes et antiseptiques. De petites quantités d'alcool peuvent donc se retrouver dans certains vaccins.

FORMALDEHYDE

(Aldéhyde formique, Méthanal, Formol, Formaline)

Le formaldéhyde est un composé organique, de formule chimique CH_2O , gaz inflammable à la température ordinaire. Très soluble dans l'eau, il forme avec elle une solution, le formol. La combustion incomplète de substances contenant du carbone donne naissance à du formaldéhyde. Il est présent, par exemple, dans la fumée de tabac, dans les gaz d'échappement des véhicules automobiles, dans la fumée des feux de forêts. Le formaldéhyde peut aussi se retrouver dans des poudres telles que le lactose, le mannitol, le stéarate de magnésium et l'acide silicique anhydre qui sont des substances utilisées en tant qu'excipients de médicaments. De petites quantités de formaldéhyde sont également produites par le métabolisme de la plupart des organismes vivants.

Le formaldéhyde est utilisé dans les colles employées dans l'industrie du bois (meubles, contreplaqués, panneaux agglomérés). Il sert à la fabrication de nombreux produits : plastiques, résines, peintures, vernis, explosifs, mousses de polyuréthane, fibres textiles,...

Le formaldéhyde tue la plupart des bactéries. Ses propriétés bactéricides sont mises à profit dans des produits désinfectants, des produits cosmétiques, des liquides d'embaumement ainsi que dans des solutions de conservation de tissus biologiques.

Dans l'industrie des vaccins le formaldéhyde sert à rendre moins toxiques des toxines bactériennes, à tuer des cultures microbiennes, à inactiver des virus et à conserver le produit final.

Le formaldéhyde est irritant pour la peau et les muqueuses. Il favorise l'asthme bronchique. Il provoque des leucémies et des cancers des voies respiratoires. Le formaldéhyde a été classé en 2004 comme "cancérogène certain" par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC - IARC).

(Voir Biblio 232 -255)

GELATINE

La gélatine est un produit protéiné obtenu par ébullition prolongée de produits animaux riches en collagène. A l'échelle industrielle, la gélatine est fabriquée à partir de sous-produits de l'industrie du cuir et de la viande, comme des peaux de porc, des os de porcs et de bovins et des dépouilles de bovins. Les phoques et les requins sont aussi d'excellentes sources de collagène. La production mondiale de gélatine est de l'ordre de 250 000 tonnes par an.

La gélatine est une substance translucide, solide à la température ambiante et qui devient liquide lorsqu'on la chauffe. C'est l'additif alimentaire E441 qui sert de stabilisant et d'épaississant. La gélatine est souvent utilisée pour la fabrication de l'enveloppe des gélules de médicaments.

Bien qu'elle soit constituée à 98% de protéines, la gélatine est de valeur nutritive médiocre car ses protéines sont déficitaires en plusieurs acides aminés essentiels.

La qualité de la gélatine dépend de la qualité des produits de base avec laquelle on la fabrique et des procédés de fabrication employés pour l'obtenir. Ceux-ci peuvent être la cause de la persistance de certains résidus dans le produit final.

La gélatine est utilisée dans les vaccins notamment comme stabilisant, elle empêche les variations de température d'altérer le vaccin.

Des allergies peuvent se rencontrer aussi bien avec des aliments contenant de la gélatine qu'avec des perfusions nutritives à base de gélatine modifiée ou qu'avec des vaccins contenant de la gélatine.

(Voir Biblio 17; 256 - 264)

GLUTARALDEHYDE

Le glutaraldéhyde est un liquide incolore très odorant, à l'aspect huileux, soluble dans l'eau, l'alcool et le benzène. Le glutaraldéhyde est très rarement vendu ou utilisé sous forme pure. Généralement on le trouve en solution aqueuse dont la concentration varie entre 1 et 50%. Ces solutions commerciales contiennent habituellement un stabilisant en faible concentration, comme du méthanol.

Le glutaraldéhyde a diverses applications industrielles, comme le tannage du cuir et la fabrication d'adhésifs et de matériel électrique. Le glutaraldéhyde est un agent de conservation. Il est inclus dans des produits cosmétiques et dans des produits destinés à l'embaumement.

Dans le secteur médical et dentaire il est utilisé comme agent désinfectant. Il est aussi utilisé comme fixateur de matériel biologique. On le retrouve dans des solutions aqueuses à 2%, 10% et 25% destinées à traiter les verrues, les infections dues à des champignons et la transpiration excessive.

Dans l'industrie des vaccins, il a des applications comparables à celles du formaldéhyde.

Le glutaraldéhyde est irritant et corrosif pour la peau, les yeux, les voies respiratoires et digestives. Il peut provoquer des maux de tête et des troubles de la perception. C'est un sensibilisant cutané pouvant donner lieu à un eczéma de contact.

(Voir Biblio 243 ; 265 - 275)

LATEX

Le latex est extrait de la sève de l'arbre tropical *Hevea brasiliensis*. On a pu identifier diverses protéines allergéniques dans la sève de cet arbre. Le latex sert à la fabrication de nombreux produits en caoutchouc naturel : gants de ménage, gants chirurgicaux, matelas, alèzes, rubans adhésifs...

A l'origine un vaccin ne contient pas de latex mais certains conditionnements font que le produit entre en contact avec une partie caoutchoutée du contenant, comme un piston de seringue ou un bouchon de flacon. Des particules de latex peuvent alors se solubiliser dans le vaccin et être à l'origine de graves réactions allergiques.

(Voir Biblio 276 - 286)

MERCURE

Le mercure est un métal lourd, liquide à température ambiante et passant facilement à l'état gazeux. Le mercure est toxique pour les organismes vivants.

Le mercure a été utilisé pendant de nombreuses années comme antiseptique dans le mercurochrome^R ou merbromin, solution rougeâtre de formule chimique brute $C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$ qui contenait du brome et du mercure. En raison de sa toxicité certains pays ont suspendu la commercialisation de ce produit. Le mercure sert encore à préparer des amalgames dentaires pour l'obturation des caries. Dans l'industrie des vaccins, le mercure continue à être utilisé comme conservateur, soit sous la forme de thiomersal, soit sous celle de timerfonate. Le **Thiomersal** (thimerosal ou mercurothiolate), de formule chimique $C_9H_9HgNaO_2S$, contient en poids 49,5% de mercure. Le **Timerfonate** (sulfo-merthiolate), de formule chimique $C_8H_9HgNaO_3S_2$, contient en poids 45,5% de mercure.

Amalgames dentaires contenant du mercure et vaccins contenant du mercure sont deux importantes sources d'intoxication chronique au mercure.

Le mercure altère non seulement le fonctionnement de la cellule mais il est aussi capable d'altérer ses gènes. Il est toxique et génotoxique. La toxicité du mercure se manifeste par divers symptômes dont les plus importants sont d'ordre neurologique. Ce métal peut passer la barrière sang-cerveau et endommager les cellules nerveuses du cerveau. Il joue un rôle certain dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Il a aussi un rôle non négligeable sur le système hormonal qu'il perturbe, provoquant, entre autre, une puberté précoce chez certains enfants ayant reçu des vaccins contenant du thiomersal.

Aux USA, l'autisme et les troubles de comportement apparentés à l'autisme ont considérablement augmenté entre le milieu des années 1980 et le milieu des années 1990. A cette époque les programmes de vaccination avaient été intensifiés et de nombreux vaccins contenaient du mercure. Un enfant qui suivait le programme vaccinal recommandé pouvait recevoir jusqu'à 200 µg de mercure au cours des 6 premiers mois de sa vie. En juillet 1999, l'Académie américaine des Pédiatres et le Service de Santé publique des USA avaient recommandé le retrait du thimerosal des vaccins. Suite à cette recommandation, le mercure fut progressivement retiré des vaccins, de telle sorte que fin 2002 plus aucun vaccin de routine destiné aux enfants américains ne contenait du mercure. Entre les années 2002 et 2005, l'incidence de l'autisme et des troubles apparentés, c'est-à-dire le nombre de cas nouveaux par an, a chuté de manière significative.

Cependant, un cri d'alarme fut lancé en 2004 par ces mêmes instances officielles, l'Académie américaine des Pédiatres et le Service de Santé publique des USA, car 1 enfant sur 166 souffrait d'autisme et 1 enfant sur 6 présentait des troubles comportementaux ou des troubles de développement du système nerveux.

Une étude de 2003 a comparé les effets secondaires dus au vaccin DTPa contenant du mercure et administré aux USA durant la période 1992-2000 aux effets secondaires dus au vaccin DTPa ne contenant pas de mercure et administré aux USA durant la période 1997-2000. Le taux d'incidence de troubles comportementaux, autisme, retard mental et troubles du langage, était statistiquement plus élevé après vaccin DTPa contenant du mercure qu'après vaccin DTPa ne contenant pas de mercure. Il y avait 5 fois plus de risques qu'un enfant devienne autiste après vaccination avec le vaccin contenant du mercure qu'après vaccination avec le vaccin ne contenant pas de mercure.

Ces constatations montrent que le mercure des vaccins a joué un rôle certain dans l'explosion des cas d'autisme aux USA.

Dans nos pays, vu la toxicité du mercure, la législation en a interdit l'usage dans les thermomètres, mais elle l'autorise dans les lampes « économiques » et elle permet toujours que ce métal soit utilisé comme conservateur dans les vaccins. C'est ainsi que

des vaccins destinés à la pandémie de grippe aviaire, et à la pandémie de grippe "mexicaine" contiennent du mercure.

(Voir Biblio 287 - 333)

NONYLPHENOLS

Les nonylphénols sont largement utilisés pour produire des nonylphénol-éthoxylates. Ceux-ci entrent dans la composition de détergents, de peintures, de pesticides. Ces produits ne sont pas stables et se décomposent en nonylphénols et éthoxylates. Ces produits ont été réglementés par la directive européenne 2003/53/CE du 18 juin 2003, car ils sont toxiques et ont des effets féminisants (oestrogéniques) sur les poissons, les oiseaux et les mammifères.

Dans le domaine de la biologie, ces substances sont utilisées pour leurs propriétés bactéricides et détergentes. Elles servent à la purification de certains vaccins.

(Voir Biblio 334 - 341)

OVALBUMINE

L'ovalbumine est la protéine principale du blanc d'oeuf.

Lorsque dans la préparation d'un vaccin interviennent des oeufs fécondés ou non, certaines de leurs protéines, dont l'albumine, peuvent se retrouver à l'état de traces dans le produit final.

Si une personne est allergique à l'ovalbumine, l'administration d'un vaccin en contenant, même à l'état de traces, peut déclencher chez elle des réactions secondaires bénignes, graves ou très graves.

(Voir Biblio 264 ; 342 - 347)

OXYNOLS

Les oxynols sont des dérivés du phénol. Ceux rencontrés dans les vaccins décrits dans ce document sont l'**octoxynol-9**, l'**octoxynol-10**, et le **nonoxynol-9**.

Les octoxynols et les nonoxynols sont des agents émulsifiants et conservateurs. On les rencontre dans de nombreux produits cosmétiques et spermicides. Dans des tests en laboratoire, à la dose de 0,24 mg/ml, l'octoxynol-9 immobilise, en 20 secondes, tous les spermatozoïdes.

Le nonoxynol-9 est toxique pour le foie de la souris. En application vaginale chez le rat durant la première semaine de gestation, il provoque des lésions embryonnaires et la

perte du fœtus. L'octoxynol-9 et le nonoxynol-9 peuvent parfois causer de l'irritation de la peau et des muqueuses.

Dans les vaccins ces produits sont utilisés comme conservateurs.

(Voir Biblio 348 - 355)

(Voir aussi plus loin **TRITON X-100**)

PHENOL

(acide phénique, acide carbolique, hydroxybenzène)

Le phénol est la plus simple molécule de la famille des phénols, de formule brute C₆H₆O. Il fut découvert en 1650, c'est un des produits obtenus par la distillation du goudron de houille. Le phénol se retrouve également dans la fumée de tabac. Le phénol fut synthétisé pour la première fois en 1889 par la firme BASF.

Le phénol intervient dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques. Le phénol est utilisé dans l'industrie des colorants, des parfums, des matières plastiques. Il sert à la fabrication de résines phénoliques (bakélite) et de fibres synthétiques (perlon, nylon-6).

Par action du chlore gazeux sur le phénol, on obtient des chlorophénols. Tétrachlorophénol et pentachlorophénol (PCP) ont été utilisés largement pour le traitement du bois. Ces produits ont donné lieu à de graves intoxications et leur emploi a été strictement réglementé.

Le phénol est un antiseptique puissant, fortement corrosif. Les brûlures au phénol sont très douloureuses et longues à guérir. Le phénol se montre toxique pour les cellules de mammifères et pour les cellules humaines et peut en altérer les gènes.

Dans les vaccins le phénol est utilisé comme antiseptique et bactéricide.

(Voir Biblio 321 ; 356 - 360)

2-PHENOXYETHANOL

(phénoxyéthane, éthylène glycol monophényl ether)

Le 2-phénoxyéthanol est présent à l'état naturel dans le thé vert. Sa production industrielle se fait la plupart du temps par voie chimique.

Le 2-phénoxyéthanol sert de solvant pour des peintures, des vernis, des laques, des colorants, des encres d'imprimerie. C'est un antiseptique entrant dans la composition de nombreux produits d'entretien ménagers et

industriels. On le retrouve comme bactéricide et agent de conservation dans de nombreux produits cosmétiques et pharmaceutiques. Il est également utilisé en aquaculture comme anesthésique pour les poissons.

Le 2-phénoxyéthanol est toxique pour les cellules nerveuses et peut être à l'origine de certains troubles du système nerveux. Il est également toxique pour le système reproducteur de la souris et pour sa descendance.

Le 2-phénoxyéthanol est un allergène reconnu à très fort pouvoir allergisant. Il peut provoquer de sérieuses manifestations cutanées.

Dans l'industrie des vaccins, le 2-phénoxyéthanol est utilisé comme conservateur.

(Voir Biblio 130 ; 321 ; 361 - 379)

POLYSORBATES

Les polysorbates sont des agents émulsifiants synthétiques, dérivés du sorbitol. Ils permettent à l'huile et à l'eau de se mélanger. Ils sont utilisés largement en cosmétologie, dans l'alimentation, dans des préparations pharmaceutiques et dans des vaccins où ils servent d'agents émulsifiants.

Le Polysorbate 20 (Tween 20 ou Monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane) est l'additif alimentaire E432.

Le Polysorbate 80 (Tween 80 ou Monooléate de polyoxyéthylène sorbitane) est l'additif alimentaire E433.

Les polysorbates peuvent contenir des résidus dangereux. Sous l'action de l'oxygène de l'air ils forment des peroxydes, des hydroperoxydes, des composés carbonyl et du formaldéhyde. Les polysorbates peuvent causer de sérieuses réactions allergiques.

(Voir Biblio 251 ; 380 - 387)

ROUGE DE PHENOL

(Phénolsulfonephtaléine)

Le rouge de phénol est produit à partir du phénol. C'est un indicateur coloré utilisé en chimie. Sa forme acide est jaune et sa forme basique est rouge. Dans les laboratoires de biologie, il permet de contrôler le pH d'une solution.

Le rouge de phénol peut provoquer des eczéma de contact.

Dans la préparation des vaccins, le rouge de phénol sert d'indicateur de pH du milieu de

culture des cellules. Il peut se retrouver dans le produit final. (Voir Biblio 388)

SERUM DE VEAU

Le sérum de veau est le plus souvent extrait du sang de fœtus de veau. Il contient toutes sortes d'éléments nécessaires au développement de cet animal. Il est notamment riche en facteurs de croissance.

Du sérum de veau est régulièrement ajouté aux milieux nutritifs des cultures cellulaires destinées à l'élaboration des vaccins. Il permet une croissance optimale de ces cultures. Le sérum de veau peut être contaminé par des agents infectieux, notamment par des protéines prions, causes de la maladie de la vache folle. Le risque que ces agents infectieux contaminent les cultures cellulaires nécessaires à l'élaboration des vaccins et se transmettent à l'homme via ces vaccins est donc bien réel.

(Voir Biblio 389 - 394)

SERUM PHYSIOLOGIQUE

Voir Chlorure de sodium.

SQUALENE

Le squalène de formule brute $C_{30}H_{50}$, est un corps gras présent en grande quantité dans l'huile de foie de requin, en petites quantités dans l'huile d'olive (0,1 à 0,7 %) et dans d'autres huiles à base de céréales. Chez l'être humain le squalène est également présent. Nos cellules produisent du squalène. C'est un intermédiaire essentiel dans la formation du cholestérol et, par voie de conséquence, d'hormones, comme la cortisone et les hormones sexuelles. Le squalène alimentaire traverse difficilement la barrière intestinale et ne se retrouve qu'en fort petites quantités dans le sang. Il est légèrement antigénique, capable donc de provoquer l'apparition d'anticorps anti-squalène. Dans le sang humain peuvent être détectés de faibles quantités d'anticorps anti-squalène qui augmenteraient avec l'âge.

Le squalène est utilisé comme adjuvant d'immunité dans certains vaccins.

Lorsqu'il est administré par injection le squalène peut avoir des effets toxiques.

L'injection sous-cutanée de squalène à des rats (20 g/Kg , 4 jours consécutifs) provoque chez eux une encéphaloneuropathie c'est-à-dire la destruction de leur cerveau et de leurs nerfs.

Une seule injection intradermique d'une petite quantité de squalène à des rats (200-300 μ l) déclenche chez eux une inflammation des articulations, une polyarthrite de type auto-immunitaire.

Une seule injection intrapéritonéale de squalène (0,5 ml) à des souris provoque chez elles la formation d'auto-anticorps de type lupus, une maladie auto-immune de l'être humain.

Le squalène est suspecté d'être impliqué dans la genèse du syndrome de la guerre du Golfe chez les soldats qui avaient reçu des vaccins contenant cette substance. Des examens sanguins ont montré chez la plupart des vétérans atteints du syndrome de la guerre du Golfe une perturbation du système immunitaire ainsi que la présence d'auto-anticorps anti-squalène, d'auto-anticorps anti-muscles lisses, d'auto-anticorps anti-muscles striés et d'auto-anticorps anti-myéline, la myéline étant un constituant essentiel de la gaine protectrice des nerfs. En d'autres termes, ces vétérans souffrent d'une maladie auto-immune qui détruit leurs muscles et leurs nerfs. Le squalène, qui se montre capable de provoquer chez l'animal l'apparition d'auto-anticorps, pourrait donc avoir joué un rôle dans le déclenchement du syndrome de la guerre du Golfe chez certains de ces vétérans.

Dans le syndrome de la guerre du Golfe, d'autres facteurs peuvent avoir joué un rôle. C'est notamment le cas, comme déjà signalé, de l'aluminium contenu dans les nombreux vaccins reçus par ces vétérans avant la guerre du Golfe.

Ajouté aux vaccins, le squalène en augmente l'immunogénicité, c'est-à-dire que les vaccins contenant du squalène stimulent très fortement le système immunitaire et obligent l'organisme à produire beaucoup d'anticorps. Cela ne va pas sans inconvénients. Les vaccins contenant du squalène provoquent un plus grand nombre d'effets secondaires que les vaccins n'en contenant pas. Ces effets secondaires peuvent consister en réactions fébriles, en douleurs musculaires, en réactions inflammatoires sévères au point d'injection ainsi qu'en l'apparition de troubles auto-immunitaires.

(Voir Biblio 395 - 421)

SUCRES

Dans les vaccins, les sucres peuvent servir de remplissage, de stabilisant et d'édulcorant.

Glucose : Le glucose ou dextrose est le sucre auquel réagit le pancréas en produisant l'insuline. La valeur moyenne du glucose dans le sang est d'environ 1 g/l. Les diabétiques présentent un déficit en insuline et ont de ce fait une mauvaise régulation de leur taux de sucre sanguin.

Lactose : Le lactose est formé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose. C'est le sucre du lait. Des intolérances au galactose (galactosémie congénitale) ou au lactose peuvent se rencontrer dans la population.

(Voir Biblio 251 ; 422 - 430)

Mannitol : Le mannitol est un alcool de sucre que l'on retrouve dans la sève des arbres, les légumes, les champignons frais et les algues. Le mannitol est produit actuellement par synthèse chimique. Son pouvoir sucrant est environ la moitié de celui du sucre ordinaire. C'est l'additif alimentaire E421. A fortes doses il peut être laxatif. Il est utilisé en médecine par voie intraveineuse comme diurétique et décongestionnant, par exemple dans le cas d'hypertension intracrânienne. Il doit être administré par voie intraveineuse stricte sous peine de réactions cutanées. Il est aussi utilisé en inhalation comme fluidifiant bronchique et comme test de provocation bronchique dans les cas d'asthme. Des cas d'allergies au mannitol avec formation d'anticorps anti-mannitol ont été décrits.

(Voir Biblio 251 ; 431 - 441)

Saccharose : Encore appelé sucrose, le saccharose est le sucre ordinaire de consommation. Il est composé d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose. Il est extrait de la canne à sucre et de la betterave sucrière. Des vaccins contenant ce type de sucre doivent être administrés avec la plus grande prudence chez les personnes diabétiques.

Sorbitol : Le sorbitol est un alcool de fruit présent en petites quantités dans certains fruits. C'est dans les baies de sorbier que son existence fut découverte. Son pouvoir sucrant est environ la moitié de celui du sucre ordinaire. Le sorbitol est produit actuellement par synthèse chimique. C'est l'additif alimentaire E420. A fortes doses il peut provoquer des diarrhées et des ballonnements. Il peut réduire l'assimilation de la vitamine B6 au niveau intestinal.

(Voir Biblio 442 - 446)

THIOCYANATE DE POTASSIUM

(Sulfocyanure de potassium)

Le thiocyanate de potassium se décompose lentement à la lumière. Chauffé à 500°C, il émet des composés toxiques de cyanures, d'oxydes de soufre et d'oxydes d'azote.

Le thiocyanate de potassium est utilisé pour la préparation de certains médicaments. En biologie et dans la préparation de certains vaccins il empêche la prolifération des germes dans les cultures cellulaires.

Il est nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion. Il peut provoquer une hypothyroïdie. Il passe la barrière placentaire et est donc susceptible de causer des lésions au fœtus, comme cela se voit chez des femelles de rat enceintes. Il est nocif pour les organismes aquatiques et peut entraîner des effets néfastes à long terme sur l'environnement aquatique.

(Voir Biblio 447 - 450)

TRITON N-101^R

(Nonoxynol-101, Polyoxyéthylène branched nonylcyclohexyl ether)

Le Triton N-101 est un détergent de synthèse, aux propriétés antifongiques. Il sert en laboratoire de biologie à limiter la prolifération de certaines souches de champignons dans les cultures. Il est aussi utilisé pour purifier certains produits, notamment des vaccins.

(Voir Biblio 451 - 452)

TRITON X-100^R

(Polyéthylène glycol p-isooctylphényl éther)

Le Triton X-100, (**octoxynol-9, octoxynol-10**), est un détergent de synthèse utilisé en biologie cellulaire et notamment dans l'industrie des vaccins pour digérer la membrane de la cellule et son contenu afin d'avoir accès au noyau de la cellule.

Le Triton X-100 est toxique pour la cellule et génotoxique, il induit des mutations dans certaines plantes et dans des cultures de cellules humaines.

(Voir Biblio 453 - 457)

TROMETAMOL (Tromethamine, Tris)

Le trometamol est utilisé en médecine comme alcalinisant de l'urine et du plasma sanguin. Il doit s'administrer par voie intraveineuse stricte en raison du risque de destruction de la peau. Le centre dans lequel se fait cette intervention doit disposer d'un matériel de réanimation

respiratoire. Il est contre-indiqué dans les insuffisances rénales.

Il est utilisé comme agent alcalinisant dans les vaccins

TYLOXAPOL

(Octylphénolpolyoxyéthylène)

Le tyloxapol est une combinaison de phénol, de formaldéhyde et d'éthylèneglycol. Il a des propriétés détergentes. Il fluidifie les sécrétions bronchiques. Il est toxique pour les cellules.

C'est l'élément principal du **Triton WR 1339**, utilisé dans de nombreux laboratoires de biologie.

Le tyloxapol diminue la concentration de vitamine E dans certains tissus. Il réduit l'activité de la lipoprotéinelipase, un enzyme qui intervient dans le métabolisme des graisses. Le Triton WR1339 est utilisé en laboratoire pour provoquer chez l'animal une augmentation des graisses dans le sang, tant du cholestérol que des triglycérides.

Le tyloxapol est utilisé comme antiseptique dans certains vaccins.

(Voir Biblio 458 - 464)

VIRUS

Les virus qui se trouvent dans certains vaccins peuvent constituer un danger pour le vacciné et aussi, parfois pour son entourage. Ce peuvent être, par exemple, des virus vivants atténués utilisés pour la fabrication de certains vaccins. Mais ce peuvent aussi être des virus, qui, contaminant les cultures cellulaires destinées à produire les vaccins, se retrouvent, de façon non désirée et souvent même insoupçonnée, dans le produit final.

- *Danger provenant du virus utilisé pour la fabrication du vaccin :*

Le vaccin antipolio oral illustre bien ce danger. Le vaccin antipolio pris par la bouche contient des poliovirus vivants. L'OMS affirmait dans les années 60 que ce vaccin était extrêmement sûr. Le fait de donner ce vaccin par une voie d'administration qui semblait « naturelle », lui procurait une aura d'efficacité et d'innocuité. Mais les poliovirus vivants contenus dans les vaccins ont, comme tous les poliovirus, une grande capacité de multiplication. Après une vaccination orale, l'intestin du vacciné joue, pour le poliovirus, le rôle d'un parfait milieu de culture. Les poliovirus s'y multiplient puis sont excrétés dans les selles. Ils peuvent alors infecter les

personnes vivant dans l'entourage du vacciné et se retrouvent en très grand nombre dans les eaux usées. Cette dissémination du poliovirus vaccinal a d'ailleurs été vue d'un très bon oeil car elle permettait de vacciner « indirectement » un grand nombre de personnes : toutes celles en contact avec les vaccinés récents et toutes celles en contact avec les eaux usées charriant d'innombrables poliovirus vaccinaux.

Le but de cette vaccination était de stopper la circulation du poliovirus sauvage par la production, au niveau de la muqueuse intestinale, d'anticorps empêchant sa propagation. L'idée était de remplacer le « méchant » poliovirus sauvage qui pouvait parfois se montrer agressif pour le système nerveux central, par un « gentil » poliovirus vaccinal, un virus atténué ayant perdu sa neurovirulence. Mais les poliovirus vaccinaux vivants et atténués peuvent, malheureusement, par ce passage intestinal, reprendre de la neurovirulence et provoquer des paralysies. Les poliovirus vaccinaux, comme tous les poliovirus, ont en effet non seulement une grande capacité de se multiplier mais aussi une grande capacité de muter c'est-à-dire de changer les acides aminés constituant leur génome. Ils ont également une grande capacité de recombinaison, ils sont en effet capables de s'associer entre eux, de s'associer avec des poliovirus sauvages ou encore de s'associer avec d'autres virus présents dans l'intestin de l'être humain. C'est ainsi que des souches mutantes et des souches recombinantes de poliovirus se forment très fréquemment dans l'intestin de personnes qui ont reçu le vaccin polio oral, donnant lieu à une dissémination de poliovirus aberrants, dissémination qui débute déjà le deuxième jour après la vaccination, est maximale le quatorzième jour après celle-ci et peut persister plusieurs mois, voire plusieurs années comme, par exemple, chez certains immunodéprimés. Ces poliovirus aberrants peuvent avoir acquis dans l'intestin de leur hôte de nouveaux caractères de virulence. C'est ainsi que des épidémies de polio peuvent survenir dans des populations pourtant bien vaccinées, les paralysies affectant aussi bien les sujets non vaccinés que les sujets vaccinés. Ces poliovirus aberrants peuvent aussi favoriser d'autres types de paralysies, telles la paralysie faciale, la myélite transverse et la paralysie du syndrome de Guillain-Barré.

(Voir Biblio 465 - 529)

- *Danger provenant de virus présents dans le substrat de culture employé pour multiplier le virus vaccinal :*

Il ressort d'un congrès médical de 1968 consacré aux cultures cellulaires destinées à la production de vaccins « qu'aucun produit biologique n'est entièrement sûr ». En effet, aucune plante, aucun animal ni aucun être humain n'est exempt de virus et certains de ceux-ci sont cancérogènes. Les cultures cellulaires destinées à la préparation des vaccins sont donc susceptibles d'être contaminées par des virus plus ou moins dangereux qui risquent de se retrouver dans les vaccins. Bien souvent l'action de ces virus ne se fera sentir que des mois, voire des années après l'injection du vaccin. Il est donc illusoire de déterminer la sécurité d'un vaccin en se basant sur des études dans lesquelles le suivi post-vaccinal n'excède pas quelques jours ou quelques semaines.

(Voir Biblio 530 - 539)

L'histoire du virus SV-40, qui contamine le singe sans le rendre malade, est édifiante. Les vaccins polio sont pour la plupart produits sur des cultures de cellules de reins de singe. Celles-ci sont très souvent infectées par toutes sortes de virus. En 1992, on avait déjà dénombré dans ces cultures plus de 60 virus différents. Le nombre de ces virus augmentait avec le temps de détention de ces singes et dans la mesure où les conditions de leur capture et de leur transport avaient été stressantes. Parmi tous ces virus, le SV-40 a reçu une attention particulière car c'est, pour l'homme et certaines espèces animales, un virus oncogène, capable de provoquer des cancers. Or, ce virus a contaminé les vaccins antipolio jusqu'en 1963, date à laquelle il a été décidé de l'éliminer des vaccins. Ce virus SV-40 résiste au froid aussi bien qu'à la chaleur et résiste également au formaldéhyde. Il a contaminé non seulement le poliovaccin oral,

mais aussi le poliovaccin injectable. Le SV-40, contenu dans le vaccin polio injectable et oral, a ainsi contaminé des millions d'individus. Rejeté dans les selles des vaccinés qui avaient reçu le vaccin oral, ce virus a littéralement envahi la planète.

Le SV-40 est capable de pénétrer dans nos cellules, de s'intégrer à notre ADN et de modifier notre génome cellulaire. Il peut se retrouver dans les globules blancs et être transporté dans tous les tissus par le sang, y compris dans les spermatozoïdes. Transmis par voie sanguine et sexuelle, le SV-40 peut se transmettre de parents à enfants. Alors qu'auparavant le SV-40 ne faisait pas partie des virus contaminant le genre humain, il est, depuis les vaccinations antipolio, devenu un facteur de cancérisation chez l'être humain. On retrouve maintenant le SV-40, ou des parties de celui-ci, dans des leucémies infantiles, dans des cancers osseux, dans des tumeurs bénignes ou malignes du système nerveux central, dans des adénomes hypophysaires et des adénomes de la glande parotide, dans des cancers de la thyroïde, dans des cancers du col de l'utérus et dans des mésothéliomes qui sont des tumeurs cancéreuses très agressives de la plèvre du poumon, au pronostic quasi toujours fatal.

(Voir Biblio 540 - 588)

Certains virus cancérogènes bien connus, comme le SV-40, sont maintenant éliminés des vaccins. Beaucoup d'efforts ont été accomplis pour éliminer aussi des vaccins le virus de la leucose aviaire qui peut contaminer les cultures cellulaires à base d'oeufs ou d'embryon de poulet. Cependant, malgré ces efforts, certains vaccins étaient encore récemment contaminés par ce virus.

La contamination des vaccins par des virus, entiers ou fragmentés, est un problème constant et préoccupant.

(Voir Biblio 589 – 607)

AUTRES REMARQUES A PROPOS DES VACCINS

Classification des vaccins

Nous avons choisi de classer les vaccins décrits en fonction de la ou des maladies contre lesquelles ils sont dirigés.

Dans chaque chapitre et sous-chapitres les vaccins sont classés par ordre alphabétique.

Nous avons noté en regard de chaque vaccin le nom d'un laboratoire. Ce peut-être celui du fabricant ou celui du titulaire d'autorisation de mise sur le marché. Les licences commerciales, de fabrication ou de distribution, peuvent faire qu'un même produit soit noté comme provenant d'une firme ou d'une autre, sans que cela ne soit une erreur.

Un même produit peut aussi apparaître sous deux noms différents suivant qu'il est commercialisé dans l'un ou l'autre pays.

Caractères utilisés pour la notification des vaccins

Les vaccins à germes vivants sont notés **en italique rouge clair**, les autres sont notés en **caractères ordinaires rouge foncé**.

Sont notées **en italique et en caractères gras**, les cultures cellulaires végétales, animales et humaines.

Les substances qui font partie des excipients des vaccins et qui appartiennent à la catégorie des additifs alimentaires sont indiquées dans la suite de ce descriptif avec le sigle « E... » suivi d'un chiffre.

Unités de mesure

Voici un tableau reprenant les différentes unités de mesure de poids et de volume utilisées dans le descriptif des vaccins :

UNITES DE POIDS ET DE VOLUME

Unité	Abréviation	Correspondance
Kilo	Kg	1000 g
Gramme	g	1000 mg
Milligramme	mg	1000 µg
Microgramme	µg	1000 ng
Nanogramme	ng	1000 pg
Picogramme	pg	
Litre	l	1000 ml
Millilitre	ml	1000 µl
Microlitre	µl	
Mètre	m	1000 mm
Millimètre	mm	1000 µm
Micromètre	µm	1000 nm
Nanomètre	nm	

Le dosage des substances antigéniques

Le dosage des substances antigéniques peut être exprimé en poids, généralement en mg, parfois en µg ou en d'autres unités de mesure plus spécifiques.

Les substances antigéniques sont des produits biologiques et leur activité biologique, c'est-à-dire leurs effets sur la matière vivante, peut être bien différente suivant l'être vivant,

plante, animal ou homme, avec lequel elles entrent en contact.

L'OMS est depuis longtemps chargée par l'Assemblée mondiale de la Santé d'établir des étalons biologiques. Le Programme de standardisation biologique internationale a été créé en 1921 par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, et s'est poursuivi depuis 1947 sous les auspices de l'OMS. Le Comité d'experts de la Standardisation biologique, qui s'est réuni pour la première fois en 1947, a été créé pour établir des étalons internationaux. Lorsque ces étalons

biologiques internationaux étaient créés, ils étaient conservés par quatre laboratoires internationaux reconnus par l'OMS et étaient distribués gratuitement à des laboratoires nationaux afin que ceux-ci puissent s'en servir pour l'étalonnage de leurs substances nationales de référence.

Les substances antigéniques font partie des substances biologiques qui ont été standardisées. Un échantillon de chacune d'entre elles se trouve dans une ampoule scellée. Chaque ampoule constitue l'étalon international de la substance. L'activité biologique de cette ampoule est exprimée en Unités Internationales (U.I.). Sur base d'études effectuées chez l'animal, il a été décidé que la quantité d'antigène contenue dans l'ampoule sera équivalente à un certain nombre d'U.I.

Pour montrer la difficulté de standardisation des substances biologiques et, en particulier, des substances antigéniques, voici quelques textes de l'OMS à ce sujet.

Concernant la toxine diphtérique, voici ce qu'on peut lire dans le Rapport Technique n° 56 de l'OMS (juillet 1952) :

« Le comité a décidé de remettre à plus tard le soin de déterminer l'unité d'activité qui sera attribuée à l'étalon international d'anatoxine simple et à la préparation internationale de référence d'anatoxine adsorbée ; il a prié le Statens Seruminstitut de rassembler des données sur la relation entre le pouvoir immunisant chez l'homme de l'anatoxine simple et de l'anatoxine adsorbée, de manière que l'on puisse fixer, pour l'étalon international d'anatoxine simple, une unité d'activité approximativement équivalente à celle de la préparation d'anatoxine adsorbée.

Le comité a réaffirmé que, dans toute la mesure du possible, l'ordre de grandeur de l'unité internationale devra être tel que l'on n'ait pas à modifier la valeur d'unités actuellement bien établies. Lorsqu'on attribuera à l'unité internationale une valeur équivalente à celle d'une unité actuelle, le comité compte que cette dernière sera dès lors appelée 'unité internationale', ou, tout au moins, que l'on précisera la relation entre l'unité actuelle et l'unité internationale.

A ce propos, le comité a décidé que, lorsqu'on fixera une unité pour la préparation internationale de référence d'anatoxine diphtérique adsorbée, on devra s'efforcer d'établir la relation de cette unité avec la 'Schutzeinheit' de l'étalon allemand d'anatoxine diphtérique détenu par l'Institut Paul Ehrlich de Francfort-sur-le-Main. »

Concernant la toxine tétanique, voici ce qu'on peut lire dans le Rapport Technique n°329 de l'OMS (1966) :

« Le Comité a noté que le titrage comparatif de l'étalon international proposé pour l'anatoxine tétanique (adsorbée) est achevé. Les résultats ont montré que la préparation convient bien au titrage d'un certain nombre de préparations différentes d'anatoxine tétanique (adsorbée) par diverses méthodes utilisant le Cobaye et la Souris. Le Comité a donc constitué le matériel considéré en étalon international d'anatoxine tétanique (adsorbée).

Le comité a également pris note d'une suggestion pour la définition d'une unité internationale et a autorisé le Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, à Utrecht, à définir l'unité internationale sur cette base, d'accord avec les participants au titrage. »

Concernant la toxine tétanique, voici encore ce qu'on peut lire dans le Rapport Technique n°673 de l'OMS (1982) :

« Comme il était très urgent de remplacer l'étalon international, le Comité a constitué le TEXA 55/56, l'une des préparations lyophilisées examinées au cours de cette étude, Deuxième étalon international d'anatoxine tétanique adsorbée et, sur la base des épreuves effectuées chez le cobaye, il a attribué au contenu de chaque ampoule une activité égale par définition à 340 unités internationales d'anatoxine tétanique adsorbée. »

Le travail avec des matériaux biologiques se révèle souvent imprécis et, malgré un souci évident de clarification dans ce domaine, finalement, l'établissement d'une unité internationale reste une décision purement arbitraire du Comité d'experts de l'OMS pour la Standardisation des produits biologiques.

Les Unités Lf ou unités de « limite de floculation » sont des unités autres que les unités internationales. Elles expriment le pouvoir immunisant de l'antigène. L'établissement de ces unités est basée sur la réaction de floculation qui intervient lorsque l'antigène à tester entre en contact avec des anticorps spécifiques qui lui correspondent, anticorps apportés par un sérum dont le dosage en anticorps est connu. Cette floculation doit être « optimale ».

Dans le tableau ci-après, sont reprises, au cours des années, les valeurs en poids, en unités internationales et en unités de floculation des anatoxines diphtériques et tétaniques simples purifiées à l'alcool, celles adsorbées sur hydroxyde d'aluminium et celles destinées aux épreuves de floculation. Ne sont notées que les valeurs retrouvées dans les rapports techniques de l'OMS.

ANATOXINES DIPHTERIQUES ET TETANIQUES

Ampoule étalon	Année	Poids en mg	U.I.	Lf	1 U.I. est égale à ... µg d'anatoxine
Anatoxine diphtérique simple purifiée à l'alcool	1 ^{ier} étalon (1951) (+ glycocolle)	50	100	1730	500
	2 ^{ième} étalon (1974)		200		105,15
Anatoxine diphtérique adsorbée sur hydroxyde d'aluminium	1 ^{ier} étalon (1955) (+ lactose, remplacé dans la suite par 80 mg de sérum de cobaye)	80	107	50	750
	2 ^{ième} étalon (1978)		132		
Anatoxine diphtérique pour les épreuves de floculation	1 ^{ier} étalon (1988)			900	
Anatoxine tétanique simple purifiée à l'alcool	1 ^{ier} étalon (1951) (+ glycocolle)	25	833	420	30
	2 ^{ième} étalon (1969) (+ sérum hyperimmun de cheval)		1400		
Anatoxine tétanique adsorbée sur hydroxyde d'aluminium	1 ^{ier} étalon (1965) (+ 80 mg de sérum de cobaye)	80	128		666,7
	2 ^{ième} étalon (1981)		340		
Anatoxine tétanique pour les épreuves de floculation	1 ^{ier} étalon (1988)			1000	

Le 16 avril 2010 la responsabilité de l'établissement, de la préparation, du stockage et de la distribution des substances chimiques de référence internationales de l'OMS est confiée à la DEQM. La DEQM (Conseil de l'Europe) est une organisation européenne clé chargée d'harmoniser et de coordonner la normalisation, la réglementation et le contrôle de la qualité des médicaments, de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes, des produits et soins pharmaceutiques. Les substances chimiques de référence internationales de l'OMS qui étaient détenues et distribuées par les 4 laboratoires internationaux puis par Apoteket AB de Stockholm, ancien Centre collaborateur de l'OMS pour ces étalons, seront désormais détenues et distribuées par la DEQM. Une liste de prix accompagne maintenant la liste de ces produits.

Dans le catalogue de décembre 2009 de la pharmacopée Européenne, nous trouvons le *Diphtheria vaccine (adsorbed)* qui contient 32 mg de substance et correspond à 97 U.I. Une U.I. de ce produit correspond donc à 329,9 µg. Nous trouvons aussi dans ce catalogue le *Tetanus vaccine (adsorbed)* qui contient 11

mg de substance et correspond à 469 U.I. pour les essais effectués sur le singe et à 496 U.I. pour les essais effectués sur la souris. Une U.I. correspond donc à 23,45 µg en considérant les essais faits sur le singe et à 22,18 µg en considérant les essais faits sur la souris.

Les standards biologiques, pour une même substance, varient suivant les époques, et, pour une même époque, peuvent varier suivant l'espèce animale utilisée pour les tests.

Lorsqu'il s'agit de quantifier des particules virales on utilise le UFP et le TCID₅₀.

Le UFP (« Unité Formatrice de Plage » ou « Unités Formant Plaques ») est le nombre de plages ou de plaques de destruction cellulaire provoquées par un virus dans un milieu de culture cellulaire déterminé. 1 UFP est la plus petite quantité de suspension virale capable de former 1 plage ou 1 plaque de destruction cellulaire sur des cultures en couche monocellulaire.

Le TCID₅₀ (« Median Tissue Infective Dose ») ou DICC₅₀ (« Dose moyenne Infectante de Cultures Cellulaires ») représente la quantité de virus capable de produire des effets pathologiques (anormaux) sur 50% des cellules faisant partie d'un milieu de culture cellulaire déterminé.

(Voir Biblio 608 - 635)

La mesure de la réponse anticorps

Pour déterminer le pouvoir immunisant d'un sérum vis-à-vis d'un agent infectieux on fait appel à divers tests, soit à des test *in vivo*, réalisés sur des animaux vivants, soit à des tests *in vitro*, réalisés sur des cultures cellulaires.

Les tests *in vivo* sont sensibles et permettent d'évaluer l'activité des anticorps sur un animal. Une des techniques utilisées est, par exemple, dans le cas d'une maladie microbienne avec production de toxine mortelle pour la souris, l'injection à des souris d'un mélange composé de la toxine et d'une certaine quantité de sérum à tester. Dans le sang de la souris, les anticorps présents dans le sérum à tester vont en partie neutraliser la toxine. Au bout d'un certain temps, 4 jours en général, on compte combien de souris sont toujours vivantes. Les tests *in vivo* nécessitent du personnel bien entraîné, un grand nombre d'animaux et des quantités de sérum relativement importantes, ils sont coûteux.

Les tests *in vitro* ne mettent en évidence qu'une réaction antigène-anticorps, et ne permettent pas de voir si les anticorps exercent réellement un effet protecteur sur une personne. Les tests *in vitro* sont sensibles, simples, rapides et bon marché, mais moins spécifiques que les tests *in vivo*. Plusieurs types de tests *in vitro* sont couramment utilisés, le test d'inhibition de l'agglutination, le test d'hémagglutination passive et les tests ELISA.

Le test d'inhibition de l'hémagglutination est utilisé pour la détection de virus. Certains virus possèdent la propriété d'agglutiner des globules rouges. Ils se lient à ceux-ci et forment un tapis de globules rouges agglutinés au fond du tube à essai. Lorsque des anticorps sont présents dans la solution ils se lient aux virus et l'agglutination des globules rouges est ralentie ou stoppée.

Le test d'hémagglutination passive est utilisé pour la détection des maladies microbiennes. Des

globules rouges sont d'abord mis en contact avec l'antigène microbien qui se fixe sur leur paroi. Puis, le sérum à tester est ajouté. Si des anticorps sont présents dans ce sérum, ils se lient aux antigènes et provoquent l'agglutination des globules rouges. Les tests immuno-enzymatiques ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), dont il existe plusieurs versions, sont des tests basés sur des réactions antigène-anticorps complexes, ils sont faits sur un matériau synthétique, polystyrène ou plastique.

Dans tous ces tests interviennent, la plupart du temps, les unités internationales. Il existe en effet des étalons pour chaque type de maladie infectieuse, non seulement des étalons pour les antigènes, mais aussi des étalons pour les anticorps correspondants. Ces étalons servent à déterminer combien d'unités internationales d'anticorps sont présentes par ml de sérum examiné.

L'efficacité des vaccins

Un vaccin devrait être considéré comme efficace si la personne vaccinée contre une maladie ne l'attrape pas alors qu'elle entre en contact avec l'agent infectieux de cette maladie. La preuve absolue de cette efficacité exigerait de suivre, durant toute leur vie, des personnes vivant dans le même environnement, les unes vaccinées et les autres non vaccinées. Ainsi, après de nombreuses années, connaîtrions-nous avec certitude l'efficacité d'un vaccin.

Dans la pratique, et en particulier pour une industrie pharmaceutique obligée d'obéir aux impératifs économiques, il n'est pas possible d'attendre aussi longtemps. Aussi a-t-on assimilé l'efficacité d'un vaccin à sa capacité de faire produire des anticorps par l'organisme. Le but de tout vaccin est donc d'obtenir dans le sang un taux élevé d'anticorps dirigés contre l'agent infectieux visé. Plus ce taux d'anticorps est élevé, plus le vaccin est considéré comme procurant une bonne immunité. C'est pourquoi certains scientifiques recherchent des produits qui, mélangés aux autres composants des vaccins, forcent l'organisme à produire beaucoup d'anticorps. Ces produits sont appelés adjuvants d'immunité. L'aluminium a été jusqu'à présent le principal adjuvant d'immunité des vaccins car il stimule très fortement la production d'anticorps.

Mais d'une part, comme nous l'avons déjà dit, les anticorps ne constituent qu'un des moyens

de lutte de l'organisme contre les agents infectieux, et, d'autre part, les anticorps produits par les vaccinations peuvent se révéler inefficaces.

L'organisme possède des moyens de défense non spécifiques qu'il utilise immédiatement lorsqu'il est en présence d'un agent infectieux:

- La température : lors d'une infection, la fièvre, symptôme tangible et visible, est souvent la première des défenses mise en oeuvre par l'organisme. Il faut donc la respecter. L'usage abusif de substances antipyrétiques doit être dénoncé car une élévation de température inhibe la multiplication de beaucoup d'agents infectieux et, notamment, la multiplication de la plupart des virus .
- La baisse du pH sanguin : dans la plupart des maladies virales, l'inflammation locale entraîne une baisse du pH sanguin. Cette acidose permet de lutter plus efficacement contre les agents infectieux.
- Les substances antivirales : l'organisme possède naturellement des substances antivirales. Elles sont présentes dans l'urine , dans le sang, dans la salive, dans le tube digestif et dans le système nerveux. Parmi celles-ci, les interférons sont les substances les plus connues et les plus étudiées. Les interférons sont actifs contre les virus, mais aussi contre les bactéries. La production d'interféron, suite à une infection, est très rapide. Des titres élevés d'interféron se retrouvent dans les liquides extracellulaires déjà 1 heure après le contact avec un agent infectieux. La cortisone inhibe la production d'interféron. Tout comme les médicaments qui font chuter la fièvre, la cortisone contrecarre les réactions de défense de l'organisme et favorise l'infection. Lors d'états infectieux, l'emploi de la cortisone et de ses dérivés est normalement à proscrire.
- Les globules blancs : dans les premières heures suivant une infection, ce sont les leucocytes polynucléaires qui phagocytent et transportent les particules infectieuses. Après 24 heures, les macrophages mononucléaires entrent en action. Puis ce sont les différentes variétés de lymphocytes du système immunitaire qui s'occupent, soit de détruire directement l'agent infectieux, soit de le reconnaître afin de permettre la fabrication des anticorps

spécifiques. Toute cette activité des globules blancs est intense pendant 5 à 7 jours.

Lorsqu'un organisme rencontre un agent infectieux pour la première fois, il fait d'abord appel aux moyens de défense non spécifiques décrits ci-dessus. Les anticorps spécifiques, eux, n'arrivent qu'environ une semaine après le début de l'infection. Ils neutralisent les particules infectieuses restantes et aident à clôturer l'infection. Mais l'organisme garde en mémoire l'empreinte de l'agent infectieux qui l'a contaminé. Lors d'un nouveau contact avec celui-ci, le système immunitaire réagit très vite et est capable d'accroître rapidement le taux d'anticorps spécifiques qui empêcheront le retour de la maladie.

Les vaccins sont destinés à faire produire par l'organisme de nombreux anticorps qui le protégeront d'une maladie sans qu'il ne la fasse. Il est cependant bien connu que l'immunité conférée par une maladie infectieuse, évoluant naturellement, est plus durable et plus spécifique que celle conférée par la vaccination. Ce n'est pas étonnant car :

- Les vaccins sont fabriqués à partir de souches bactériennes ou virales qui, la plupart du temps, subissent en laboratoire de notables transformations. Ces agents infectieux sont soit tués par des antiseptiques comme le formol, soit conservés vivants mais rendus moins virulents par toutes sortes de techniques. Les agents infectieux recueillis après ces traitements peuvent être coupés, scindés, combinés à d'autres substances avant de servir de base aux vaccins.
- La plupart des vaccins sont injectés directement dans le muscle, ce qui n'est pas le mode habituel d'entrée dans l'organisme des agents infectieux.

Si l'immunité due à la vaccination était comparable à celle conférée par l'infection naturelle, pourquoi préconiserait-on autant de rappels de vaccins ?

(Voir Biblio 465-466 ; 636 - 666)

Les contre-indications à la vaccination

Pour beaucoup les vaccins ne peuvent faire que du bien. Il y a cependant de nombreuses contre-indications à leur administration. La vaccination est un acte médical destiné à protéger d'une ou plusieurs maladies infectieuses et, ainsi, à long terme, à améliorer la santé. Les êtres humains sont tous différents, les avantages et les risques d'une vaccination doivent donc être soigneusement soupesés pour chaque personne, avant chaque vaccination. Il résulte de ceci que les vaccinations de masse ne peuvent être considérées comme de véritables actes médicaux.

Plusieurs raisons peuvent contre-indiquer une vaccination. En voici quelques-unes :

- Une maladie aiguë avec température : dans ce cas, il est généralement conseillé de postposer la vaccination.
- Une allergie à l'un ou l'autre constituant du vaccin à administrer : certaines personnes peuvent être allergiques à l'un des constituants du vaccin. Elles peuvent, par exemple, être allergiques à la gélatine, à l'albumine, à un antibiotique, à un antiseptique comme le 2-phénoxyéthanol, à des oeufs ou à des protéines de poulet. Si une personne est, par exemple, allergique à des protéines d'oeufs ou de poulet, il ne faudra pas la vacciner avec un vaccin dont le procédé de fabrication fait appel à des oeufs de poule. Toute allergie à l'un des constituants d'un vaccin peut être la cause de graves réactions y compris l'anaphylaxie, réaction brusque et immédiate après l'administration d'un produit, qui peut entraîner la mort.
- L'immunodéficience : toute immuno-déficience peut constituer une contre-indication à la vaccination. Ceci est particulièrement vrai pour les vaccins à virus vivants. Une personne dont le système immunitaire est déficient risque de se laisser envahir par les bactéries ou les virus vivants présents dans certains vaccins. C'est ainsi que des personnes atteintes d'un déficit en immunoglobulines peuvent devenir paralysées suite à l'administration d'un vaccin antipolio oral à virus vivants.
- Des facteurs génétiques : la présence de certains gènes, l'absence ou la défectuosité d'autres gènes peuvent prédisposer à faire des réactions immunitaires néfastes. Il vaudrait mieux connaître les facteurs génétiques anormaux d'une personne avant de la vacciner. Actuellement ces recherches ne sont généralement entreprises que lorsque l'accident vaccinal est déjà survenu. Le fait de trouver un gène particulier ou défectueux chez une personne qui vient de subir un accident vaccinal permet d'expliquer cet accident mais ne permet pas de rétablir sa santé.
- La grossesse : certains vaccins, comme par exemple le vaccin antirubéoleux, sont déconseillés aux femmes enceintes car les virus qu'ils contiennent sont connus comme pouvant causer des dommages au fœtus. Beaucoup d'autres vaccins sont également déconseillés pendant la grossesse car leurs effets sur le fœtus ne sont pas ou peu connus, n'ayant tout simplement pas ou peu été étudiés. Ne pas vacciner au cours d'une grossesse, et surtout au cours du premier trimestre de celle-ci, période la plus importante pour le développement du fœtus, est une mesure de prudence.
- La période d'allaitement : certains virus vaccinaux sont connus pour passer dans le lait maternel et pouvoir ainsi infecter le nourrisson. C'est le cas du virus vaccinal de la rubéole et de celui de la fièvre jaune. Mais, pour beaucoup d'autres virus vaccinaux, nous ignorons s'ils passent dans le lait maternel. Ne pas vacciner une femme qui allaite constitue une règle de prudence.
- Des antécédents médicaux particuliers : certaines réactions ou certaines maladies, apparues chez une personne au cours de sa vie, peuvent la prédisposer aux effets secondaires de certains vaccins. Ainsi, par

L'immunodéficience d'un sujet peut être congénitale mais peut aussi être acquise. C'est le cas des personnes atteintes du SIDA, le syndrome d'immunodéficience acquise, mais aussi de celles qui prennent des médicaments anticancéreux, ou de celles qui font usage de médicaments à base de cortisone.

exemple, un enfant qui a déjà fait des convulsions ne devra pas, ou plus, être vacciné contre la coqueluche, vaccin qui provoque facilement des convulsions. Une personne qui a déjà eu une paralysie de type Guillain-Barré, fera mieux de s'abstenir du vaccin antigrippal, vaccin qui peut causer ce type de paralysie. Une personne qui souffre d'une maladie auto-immunitaire risque d'aggraver sa maladie si elle se fait vacciner.

A l'heure actuelle, aucun fabricant de vaccins n'affirmera que les vaccins ne provoquent pas d'effets secondaires. Dans les notices et monographies des vaccins des phrases telles que « *il importe d'examiner le rapport bénéfice-risque de la maladie et de la vaccination avant de vacciner...* » ou « *...ne peut être administré à une femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus* », montrent clairement que la vaccination comporte un risque. Ces phrases permettent aussi au fabricant de se disculper en cas de problème postvaccinal. La tendance actuelle des fabricants est d'indiquer dans la notice du vaccin la plupart des réactions qui surviennent après vaccination tout en affirmant que rien ne prouve un quelconque lien de cause à

effet entre le vaccin administré et l'effet secondaire rapporté. Si un effet secondaire décrit dans la notice du vaccin survient après une vaccination, le fabricant ne pourra en être tenu responsable puisqu'il avait signalé que cet effet était possible. Le vacciné « aurait dû savoir », « aurait dû être au courant » des risques de la vaccination subie. S'il s'est fait vacciner, c'est qu'il acceptait les risques que faisait courir le vaccin et, s'il en subit des effets indésirables, il ne peut accuser le fabricant.

Celui qui oblige à vacciner doit être tenu pour responsable des effets indésirables provoqués par la vaccination. Dans le cas d'une loi d'obligation vaccinale, c'est l'Etat qui est responsable.

Les textes qui suivent ont trait à la plupart des maladies infectieuses pour lesquelles des vaccins existent et décrivent certains de ces vaccins. Dans ces textes, pour chaque vaccin, nous n'avons pas toujours détaillé les indications, les contre-indications et les modalités particulières d'administration indiquées par le fabricant. Tout ceci est indiqué dans la notice qui doit légalement accompagner chaque vaccin. Le médecin vaccinateur peut en informer toute personne qui lui en fait la demande.

MALADIES INFECTIEUSES ET VACCINS S'Y RAPPORTANT

La POLIOMYELITE

La **poliomyélite** est une maladie causée par un virus, le poliovirus, largement répandu dans le monde et contaminant les eaux. L'entrée du poliovirus dans l'organisme s'effectue par la voie digestive. Il pénètre par la bouche, commence à se multiplier dans le pharynx, puis atteint l'intestin, où il trouve un milieu favorable à son développement. De là, il passe dans le sang. Toutes les personnes infestées par le poliovirus ne deviennent pas paralysées. On estime qu'1 % seulement des personnes infestées développent une paralysie. Il s'agit d'une paralysie flasque, le poliovirus détruisant les neurones moteurs de la moelle épinière. La vaccination antipoliomyélitique a pour but, comme toute vaccination, de faire produire par l'organisme des anticorps qui devront le protéger de la maladie.

Cependant, la paralysie peut survenir chez un malade possédant dans le sang un taux

d'anticorps antipoliomyélitiques considéré comme protecteur de la maladie.

Une injection, l'ablation des amygdales, une activité musculaire excessive, sont des facteurs de risque de la paralysie poliomyélitique. Dans le mois qui suit une injection, le risque d'attraper une paralysie due au poliovirus est multiplié par 25. C'est l'injection elle-même, et non le produit injecté, qui semble être le facteur de risque. La paralysie peut en effet survenir, par exemple, après une injection d'eau salée, après une injection d'un anesthésique comme de la novocaïne, après une injection d'antibiotique, ou après une injection de vaccin. En effet, après une injection, les fibres musculaires lésées peuvent constituer pour le poliovirus circulant dans le sang une voie d'accès au système nerveux.

Des muscles sains n'ont pas sur la paroi de leurs cellules de récepteurs au poliovirus. Par

contre des fibres musculaires lésées développent rapidement des protéines réceptrices au poliovirus. Le poliovirus est attiré par ces récepteurs et pénètre ainsi facilement dans les filets nerveux, puis dans les nerfs moteurs qui commandent les muscles. Les microlésions, créées notamment par les injections intra-musculaires, facilitent donc l'entrée du poliovirus dans le système nerveux. Le poliovirus est alors capable de remonter le long des nerfs périphériques à la vitesse de 2,4 mm / heure et d'arriver au niveau du système nerveux central où il exerce son action destructrice.

Lorsque le poliovirus se trouve dans le système nerveux, il est hors de portée des anticorps sanguins. Ces derniers ne pénètrent en effet ni les filets nerveux ni le tissu cérébral. Les anticorps sanguins s'avèrent alors incapables de prévenir la paralysie engendrée par le poliovirus.

Nous avons déjà vu que les cultures cellulaires destinées à la production du vaccin antipolio avaient été contaminées par le virus SV-40.

D'autres virus contaminants les vaccins antipolio sont suspectés d'avoir joué un rôle dans l'apparition du SIDA.

L'Afrique, et particulièrement l'Afrique centrale avec le Rwanda et le Burundi paie un lourd tribut au SIDA. Or, dans cette région des grands lacs eurent précisément lieu de 1958 à 1960 des campagnes de vaccination de masse contre la poliomyélite. Lors de ces campagnes, le vaccin polio oral de Koprowski contenant la souche Chat 10A-11 fut largement utilisée.

La Suisse en 1958 et la Suède de 1957 à 1962 ont également utilisé le vaccin polio oral de Koprowski contenant la souche Chat 10A-11.

Pour la période 1981-1989, ces deux pays ont une moyenne annuelle de nouveaux cas de SIDA par 100 000 habitants plus élevée que les pays voisins qui n'avaient pas utilisé de vaccin polio contenant cette souche Chat 10A-11.

En 1974, aux USA, un traitement à base de vaccin antipolio oral fut proposé comme traitement de l'herpès génital, maladie sexuellement transmissible. Des médecins de New York et de Californie préconisèrent des doses mensuelles de ce vaccin comme traitement de l'herpès génital. Les communautés homosexuelles firent alors une grande consommation de vaccins antipolio oraux. Or, l'épidémie de SIDA a démarré aux USA durant les années 80 dans les communautés homosexuelles.

Si nous comparons, dans l'Hémisphère Nord, 8 pays avec obligation vaccinale antipolio (Belgique, France, Italie, Grèce, Pologne, Hongrie, Yougoslavie et USA) avec 8 pays sans obligation vaccinale antipolio (Danemark, Royaume-Uni, Espagne, Portugal, République Fédérale allemande, Suisse, Autriche et Canada) nous constatons pour la période 1981-1989 une nette différence de la moyenne annuelle de nouveaux cas de SIDA par 100 000 habitants dans ces deux groupes de pays. Cette moyenne est de **1,05** pour les pays sans obligation vaccinale antipolio et de **3,75** pour les pays avec obligation vaccinale antipolio.

Toutes ces constatations incitent à penser que les vaccins antipolio ne sont pas entièrement étrangers au développement du SIDA.

(Voir Biblio 465-466 ; 667 - 716)

(Voir aussi rubrique **VIRUS**)

Vaccins contre la POLIOMYELITE

Vaccins à virus tué, inactivé

IMOVAX POLIO (Sanofi Pasteur MSD) (à virus entiers)

Actuellement la plupart des vaccins antipolio injectables ont pour base des antigènes spécifiques du virus de la polio, les antigènes D, extraits de celui-ci (voir vaccins suivants). Le vaccin décrit ci-dessous contient encore les virus entiers de la polio.

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices de septembre 1990, de janvier 1996, de novembre 1998, de mars 2002, de novembre 2003 et de septembre 2006.

Imovax Polio est un vaccin poliomyélitique à virus inactivé, concentré et purifié. Il s'administre par voie sous-cutanée ou intramusculaire dès l'âge de 3 mois. La vaccination de base comprend l'administration de 3 doses à 1 mois d'intervalle. Une quatrième dose est recommandée 1 an après la troisième.

Imovax Polio peut être injecté chez les femmes enceintes et chez celles qui allaitent.

Le sujet vacciné devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles après injection de ce vaccin, mais, dans ce cas, le traitement de premier choix est l'injection d'une solution à 0,1 % d'adrénaline.

Composition :

Les poliovirus sont multipliés sur des **cellules Vero**, **lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Les cellules Vero se propagent sur des microbilles en biogénérateurs dans des conditions contrôlées. Cette méthode biotechnologique originale, suivies d'étapes de concentration et de purification poussées, permet d'obtenir un produit concentré et hautement purifié.

Virus inactivés de la polio type 1 (souche Mahoney)		1 dose vaccinante
type 2 (souche MEF-1)		1 dose vaccinante
type 3 (souche Saukett)		1 dose vaccinante
2-phénoxyéthanol	max.	5 µl
Formaldéhyde	max.	100 µg
Streptomycine (antibiotique)		
Néomycine (antibiotique)		
Polymyxine B (antibiotique)		
Milieu 199 dér.n° 42/998	pour une dose de	0,5 ml

IMOVAX POLIO (Sanofi Pasteur MSD SNC) (avec les antigènes viraux D)

Ce vaccin contient seulement les antigènes D des trois types de poliovirus et est donc distinct de l'Imovax polio de la page précédente qui, lui, contient des virus entiers. Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie canadienne de décembre 2006.

Imovax Polio est un vaccin poliomyélitique à virus inactivé, concentré et purifié. Il s'administre par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La vaccination de base comprend l'administration de 3 doses à 1 mois d'intervalle. Une quatrième dose est recommandée 1 an après la troisième. Imovax Polio peut être injecté à des femmes enceintes, mais, par mesure de précaution, seulement à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut aussi être injecté à des femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, le vaccinateur doit avoir sous la main une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres produits appropriés au cas où une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë surviendrait suite à l'administration de ce vaccin.

Composition :

Les poliovirus sont multipliés sur des **cellules Vero**, **lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Les cellules Vero se propagent sur des microbilles en biogénérateurs dans des conditions contrôlées. Cette méthode biotechnologique originale, suivies d'étapes de concentration et de purification poussées, permet d'obtenir un produit concentré et hautement purifié.

Les cellules sont cultivées sur un milieu modifié MEM de Eagle, enrichi de sérum de veau nouveau-né originaire de pays où l'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de la vache folle) est supposée être absente. Ce sérum est analysé avant utilisation en vue d'établir l'absence d'agents adventices. Pour la croissance virale, le milieu de culture MEM de Eagle est remplacé par le milieu M-199 qui ne contient pas de sérum de veau.

Après clarification et filtration, les suspensions virales sont concentrées par ultrafiltration et purifiées au cours de trois étapes de chromatographie liquide, ainsi que par une colonne d'échangeur d'anions, une colonne de filtration sur gel et de nouveau une colonne d'échangeur d'anions. Après rééquilibrage de la suspension avec du milieu M-199 et un ajustement du titre d'antigènes, les suspensions virales monovalentes sont inactivées à 37°C pendant au moins douze jours avec du formaldéhyde 1:4 000.

Virus inactivés de la polio type 1 (souche Mahoney)		40 unités d'antigène D
type 2 (souche MEF-1)		8 unités d'antigène D
type 3 (souche Saukett)		32 unités d'antigène D
2-phénoxyéthanol	max.	1 %

Formaldéhyde	max.	0,02 %	(Formaldéhyde 27 ppm (partie par million))
Streptomycine (antibiotique)			
Néomycine (antibiotique)			
Polymyxine B (antibiotique)			
Protéine sérique résiduelle de veau	max.	1 ppm	(partie par million)
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)			
Acide chlorhydrique (E 507) (pour ajustement du pH)			
Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajustement du pH)			
Milieu 199 de Hanks (sans rouge de phénol) contenant des vitamines, des sels minéraux et des acides aminés dont la phénylalanine			
Glucose			
Eau pour préparations injectables			pour une dose de 0,5 ml

VACCIN ANTIPOLIOMYELITIQUE INACTIVE (cultivé sur cellules diploïdes) -VPI (Sanofi Pasteur Limited, Toronto, Ontario, Canada)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie canadienne de janvier 2005.

Le VPI est un vaccin poliomyélitique à virus inactivé, concentré et purifié. Il s'administre par voie sous-cutanée. La primovaccination comprend l'administration de 3 doses à 1 mois d'intervalle. Une quatrième dose est recommandée 1 an après la troisième.

On ne dispose pas de données montrant que ce vaccin a des effets indésirables sur la femme enceinte ou le fœtus, cependant il est prudent, en raison d'un risque théorique, d'éviter de vacciner des femmes enceintes.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, le vaccinateur doit avoir sous la main une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres produits appropriés au cas où une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë surviendrait suite à l'administration de ce vaccin.

La réaction immunitaire espérée peut ne pas se produire chez les personnes immunodéprimées.

Le Vaccin antipoliomyélitique inactivé (cultivé sur cellules diploïdes)-VPI pourrait ne pas protéger la totalité des sujets qui reçoivent le vaccin.

Composition :

*Les poliovirus sont multipliés sur cultures de **cellules MRC-5, une lignée de cellules diploïdes humaines normales**, au moyen de la technique par micros supports. Les cellules sont d'abord cultivées dans un milieu CMRL-1969 enrichi de sérum de veau. Puis, lors de la multiplication des virus, le milieu de culture est remplacé par le milieu M-199 sans sérum de veau. Après clarification et filtration, on procède à la concentration des suspensions virales par ultrafiltration, puis on les purifie. Les suspensions virales monovalentes sont inactivées à 37°C à l'aide de formol (1:4 000). Les concentrés monovalents de chaque type sont ensuite combinés pour produire un concentré trivalent.*

Virus inactivés de la polio type 1 (souche Mahoney)		40	unités d'antigène D
type 2 (souche MEF-1)		8	unités d'antigène D
type 3 (souche Saukett)		32	unités d'antigène D
2-phénoxyéthanol		0,5%	
Formaldéhyde		27 ppm	(partie par million)
Néomycine (antibiotique)	max	4 pg	(valeur obtenue par calcul)
Polymyxine B (antibiotique)	max	4 pg	(valeur obtenue par calcul)
Albumine sérique bovine	max	50 ng	
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)	environ	20 ppm	(valeur obtenue par calcul)
Solution saline tamponnée au phosphate			pour une dose de 0,5 ml

TETRACOQ (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la Polio : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio .

PENTACOQ (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio et l'Haemophilus b : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio](#) .

TETRAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la Polio : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio](#) .

PENTAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio et l'Haemophilus b : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio](#) .

HEXAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio, l'Haemophilus b et l'Hépatite B : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B](#) .

PENTACT-HIB (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio et l'Haemophilus b : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio](#) .

BOOSTRIX-POLIO (GlaxoSmithKline)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la Polio : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio](#) .

INFANRIX-IPV (GlaxoSmithKline)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche et la Polio : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio](#) .

INFANRIX-IPV- Hib (GlaxoSmithKline)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio et l'Haemophilus b : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio](#) .

INFANRIX PENTA (Glaxo SmithKline Biologicals)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio et l'Hépatite B : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio-Hépatite B](#) .

INFANRIX HEXA (Glaxo SmithKline Biologicals)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, la Polio, l'Haemophilus b et l'Hépatite B : voir [Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B](#) .

Vaccins à virus vivant, atténué

POLIO SABIN (GlaxoSmithKline Ltd. / Thaïlande)

Ce vaccin a obtenu l'autorisation d'être commercialisé en Thaïlande le 25 juillet 2005. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie succincte de 2005.

Le vaccin Polio Sabin est destiné à l'immunisation des nourrissons, des enfants et des adultes contre l'infection causée par les poliovirus des types 1,2 et 3.

Il est présenté dans un flacon multidose, deux gouttes de liquide formant une dose de vaccin.

Composition :

Virus atténués de la polio type 1 (Lsc, 2 ab)	: min.	10 ⁶ TCID ₅₀
type 2 (P712 ch)	: min.	10 ⁵ TCID ₅₀
type 3 (Leon, 12a, 1b)	: min.	10 ^{5,8} TCID ₅₀

Les virus sont multipliés sur **cellules humaines diploïdes MRC5.**

Sulfate de Néomycine (antibiotique)	traces
Polymyxine B (antibiotique)	traces
Chlorure de magnésium (E 511)	
L-Arginine (acide aminé)	
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)	
Eau purifiée	

POLIO SABIN (oral)

(GlaxoSmithKline Ltd. / Nouvelle-Zélande)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice du 23 octobre 2002 élaborée par la société GlaxoSmithKline de Nouvelle Zélande et destinée aux professionnels de santé. Elle est disponible sur le site www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet.

Le vaccin Polio Sabin (oral) est destiné à l'immunisation des nourrissons, des enfants et des adultes contre l'infection causée par les poliovirus des types 1,2 et 3.

Il est présenté dans un flacon monodose contenant 0,135 ml, soit trois gouttes de liquide formant une dose de vaccin. Il peut être donné directement en bouche ou mélangé à du lait ou du sirop, ou encore versé sur un morceau de pain ou un morceau de sucre.

Ce vaccin ne sera pas administré pendant la grossesse, en dehors d'un contexte de risque. Il peut être administré pendant l'allaitement.

Des cas rares de paralysie ont été décrits chez des vaccinés ou chez des personnes non-immunes, vivant en contact étroit avec une personne venant d'être vaccinée.

Il est prudent de recommander à l'entourage des personnes vaccinées d'observer une hygiène personnelle stricte.

Le vaccin Sabin est recommandé pour le contrôle des épidémies mais il faut se rendre compte que ce vaccin ne peut modifier le cours de la maladie ni en empêcher l'apparition chez les sujets déjà infectés par le virus sauvage au moment de la vaccination.

Composition d'une dose :

Virus atténués de la polio type 1 (Lsc, 2 ab)	: min.	10 ⁶ TCID ₅₀
type 2 (P712 ch)	: min.	10 ⁵ TCID ₅₀
type 3 (Leon, 12a, 1b)	: min.	10 ^{5,8} TCID ₅₀

Les virus sont multipliés sur **cellules primaires de rein de singe.**

Sulfate de Néomycine (antibiotique)	max.	0,7 µg	traces
Chlorure de magnésium (E 511)			
Eau purifiée			

SABIN (GlaxoSmithKline)

En Belgique ce vaccin Sabin, vaccin oral, a remplacé en 1963 le vaccin injectable Salk (vaccin Imovax polio à virus entiers) qui avait été utilisé de 1957 à 1962. Le vaccin Sabin oral a été présenté à ce moment comme bien meilleur que le vaccin Salk injectable. Le vaccin Sabin a été rendu obligatoire pour les bébés de janvier 1967 à fin décembre 2000. Légalement, 3 doses de ce vaccin devaient être données avant l'âge de 18 mois.

Ce vaccin a provoqué de nombreux cas de poliomyélite. Les cas de poliomyélite causés par le virus vaccinal du vaccin Sabin étaient devenus, dans les pays industrialisés, nettement plus nombreux que les cas de poliomyélite causés par le virus naturel. Aussi, suivant l'exemple des Etats-Unis et les recommandations de l'OMS, le ministre belge de la santé a-t-il décidé qu'à partir du 01-01-2001 l'immunisation des bébés contre la polio serait de nouveau faite avec le vaccin injectable Salk, précédemment décrié.

Une notice de 1975 signale dans ce vaccin la présence de 40 µg de chloramphénicol, un antibiotique qui peut s'avérer toxique pour la moelle osseuse. Cet antibiotique a été remplacé ultérieurement par un autre antibiotique, la néomycine.
Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 08-11-1994 et du 04-03-1999.

Le vaccin Sabin est indiqué pour l'immunisation contre les 3 souches du virus de la poliomyélite. C'est une suspension pour administration orale.

Ce vaccin ne sera pas administré pendant la grossesse, en dehors d'un contexte de risque. Il peut être administré pendant l'allaitement.

Des cas extrêmement rares de paralysie ont été décrits chez des vaccinés. La grande majorité de ces cas sont survenus après l'administration de la première dose de vaccin. Des cas extrêmement rares de paralysie ont également été décrits chez des personnes non-immunes, vivant en contact étroit avec une personne venant d'être vaccinée.

Il est prudent de recommander à l'entourage des personnes vaccinées avec ce vaccin d'observer une hygiène personnelle stricte.

Le vaccin Sabin est recommandé pour le contrôle des épidémies mais il faut se rendre compte que ce vaccin ne peut modifier le cours de la maladie ni en empêcher l'apparition chez les sujets déjà infectés par le virus sauvage au moment de la vaccination.

Composition :

Virus atténués de la polio type 1 : min. 3 X 10⁵ TCID₅₀
type 2 : min. 1 X 10⁵ TCID₅₀
type 3 : min. 3 X 10⁵ TCID₅₀

Les virus sont multipliés sur **cellules primaires de rein de singe.**

Sulfate de néomycine	(antibiotique)	max.	15 µg
Saccharose	(sucre)		
Phosphate disodique			
Phosphate de potassium			
Polysorbate 80	(E433) (émulsifiant)		
Eau purifiée pour une dose de			0,5 ml

Les HÉPATITES

Les **hépatites** sont des inflammations du foie. Il existe des hépatites toxiques dues à des agents chimiques, comme, par exemple, des pesticides, des solvants, des médicaments. Il existe aussi des hépatites infectieuses causées par différents agents infectieux. Parmi ceux-ci les virus tiennent une grande place. Les plus connus sont ceux de l'hépatite A et de l'hépatite B. Mais il existe encore d'autres virus causant une inflammation du foie, notamment les virus des hépatites C, D et E.

Le virus de l'**hépatite A**, tout comme le poliovirus, se transmet par voie digestive, soit par contact direct avec un porteur du virus, soit par ingestion d'aliments ou de boissons contaminés par le virus. Après une période d'incubation de 2 à 4 semaines, le virus peut migrer vers le foie et y provoquer une inflammation. La bile ne parvient plus à s'écouler librement par les voies biliaires et reflue dans le

sang. Les conjonctives et la peau du malade deviennent jaunâtres. C'est la « jaunisse », caractérisée par un teint jaune et des selles décolorées. Dans la plupart des cas, après quelques semaines, la maladie guérit spontanément sans séquelles, laissant place à une immunité durable. Ce n'est que très rarement que survient une hépatite fulminante, « l'atrophie jaune aiguë du foie », une dégradation grave de la plupart des cellules hépatiques qui débouche le plus souvent sur un coma mettant en danger la vie du malade.

Le réservoir du virus de l'hépatite A est l'être humain. Ce virus fait partie des entérovirus présents dans l'intestin de celui-ci. Ce virus est très résistant dans le milieu extérieur, il résiste à un milieu acide et peut résister une heure à 60° C. Les épidémies d'hépatite A se voient surtout dans des populations qui n'ont pas accès à une eau potable, c'est souvent le cas en Asie et en Afrique.

Mais curieusement, certains pays d'Europe, comme la Belgique, l'Italie et le Portugal, ont vu une recrudescence des cas d'hépatite infectieuse A lorsqu'ils ont remplacé le vaccin injectable Salk par le vaccin antipolio oral Sabin.

Le poliovirus vaccinal, pris par voie orale, est en effet connu pour déséquilibrer le système des entérovirus humains, notamment les virus coxsackie et les virus echo. Mais il semble avoir également un effet sur le développement du virus de l'hépatite infectieuse de type A. C'est ce que l'on peut voir dans le tableau qui suit.

L'hygiène et l'accès à une eau potable non contaminée par le virus de l'hépatite A sont les premières mesures de prévention contre cette maladie.

HEPATITE INFECTIEUSE A

Taux moyen annuel de cas par 100 000 habitants

Période	Belgique	Italie	Portugal
1950-56 (avant vaccin antipolio)	4,53	1,60	0,94
1957-1963 (vaccin polio injectable Salk)	6,46	7,93	2,96
1964-70 (vaccin polio oral Sabin)	9,72	73,37	6,43
1971-77 (vaccin polio oral Sabin)	10,79	63,30	9,15

Le virus de l'hépatite B se transmet soit par voie sanguine, soit par voie sexuelle. Un contact sexuel non protégé avec un partenaire infecté, une transfusion de sang contaminé, un contact accidentel avec des sécrétions contaminées, par exemple lors de piqûre avec une aiguille ou des seringues contaminées, lors de l'emploi d'aiguilles d'acupuncture ou de matériel médical non convenablement stérilisé, peuvent être la source d'une infection par le virus de l'hépatite B. Ce virus résiste à l'éther, à la dessiccation et à la chaleur. L'infectivité d'un sérum contagieux persiste des années à - 20 °C, plusieurs mois à 30°C, plusieurs heures à 60°C.

Après une période d'incubation de 40 à 180 jours, la maladie peut se déclarer. Une hépatite fulminante ne se voit que dans 0,1 à 0,6 % des cas d'hépatites B aiguës. Dans 90 % des cas la maladie guérit spontanément, les autres cas évoluent vers la chronicité. Un certain nombre d'hépatites chroniques pourront, au cours des années, se transformer en cirrhose ou en cancer du foie.

L'hépatite C se transmet essentiellement par le sang. Le virus se transmet par contact avec du sang contaminé, notamment lors de transfusions sanguines. Dans 20 % des cas, cette hépatite évolue vers la cirrhose du foie.

Le virus delta est l'agent de l'hépatite D. Ce virus n'est actif qu'en présence du virus de l'hépatite B. L'hépatite D est en quelque sorte une surinfection de l'hépatite B, elle aggrave le pronostic de celle-ci. Le virus delta se transmet de la même façon que le virus de l'hépatite B, soit par contact sexuel, soit par contact avec du sang contaminé.

Le virus de l'hépatite E se transmet, comme le virus de l'hépatite A, par voie digestive. Ce virus est largement répandu en Asie. Il donne lieu à une hépatite semblable à celle que donne le virus de l'hépatite A.

Il existe actuellement sur le marché des vaccins contre l'hépatite A et des vaccins contre l'hépatite B.

Les vaccins contre l'hépatite A peuvent donner lieu à des réactions secondaires comme de l'irritation, des maux de tête, une perte d'appétit, de la fatigue et, parfois aussi, ils peuvent être à l'origine de sérieuses réactions allergiques.

Les vaccins contre l'hépatite B peuvent causer de fortes réactions au point d'injection, de la fatigue, de l'irritation, des maux de tête mais aussi des réactions graves de type auto-immunitaires. Aux USA, pour la période 1966-2003, une série de cas de troubles auto-immunitaires apparus après le vaccin anti-hépatite B ont été rapportés : 415 cas d'arthrite, 166 cas d'arthrite rhumatoïde, 130 cas de myélite, 4 cas de lupus érythémateux disséminé, 100 cas de névrite optique, 101 cas de syndrome de Guillain-Barré, 29 cas de glomérulonéphrite, 283 cas de pancytopenie/thrombocytopenie et 183 cas de sclérose en plaques. Selon une étude de GEIER D et GEIER M parue en juin 2005, le risque d'attraper une maladie auto-immunitaire pour des adultes recevant le vaccin anti-hépatite B produit par génie génétique était, par rapport au risque pour des adultes n'ayant pas reçu ce vaccin, multiplié par 18 pour l'arthrite rhumatoïde, par 14 pour la névrite optique, par 9,1 pour le lupus érythémateux disséminé, par 7,2 pour l'alopécie, par 5,2 pour la sclérose en plaques, par 2,6 pour la vasculite, par 2,3 pour la thrombocytopenie. Cela n'empêche pas le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS d'affirmer dans une

publication d'octobre 2009, que « l'excellent profil d'innocuité du vaccin anti-hépatite B », permet de vacciner avec ce vaccin les femmes enceintes et celles qui allaitent, ainsi que les prématurés et les personnes séropositives pour le SIDA. Dans cette même publication l'OMS dit que « tous les nourrissons devraient recevoir leur première dose de vaccin anti-hépatite B dès

que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures ». Rappelons, si besoin en est, que l'hépatite B se transmet uniquement par voie sanguine ou par voie sexuelle.

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Le vaccin contre l'hépatite E est encore dans sa phase expérimentale.

(Voir Biblio 100 ; 717 - 761)

Vaccins contre l'HÉPATITE A

AVAXIM (Aventis Pasteur S.A.)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie canadienne de juin 2003.

Avaxim est un vaccin destiné à l'immunisation contre la maladie provoquée par le virus de l'hépatite A. Il est indiqué chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Une seule dose suffit pour la primovaccination.

Avaxim sera injecté en intramusculaire. L'injection doit être prudente chez les personnes qui souffrent d'un trouble de la coagulation ou qui prennent des anticoagulants, à cause du risque d'hémorragie. Ce vaccin ne doit pas être administré dans le muscle fessier, en raison de la présence plus ou moins importante de tissu graisseux, ni par voie intradermique, car ces modes d'administration peuvent induire une réponse immunitaire faible.

Avaxim n'est pas recommandé pour l'immunisation de la femme enceinte ni pour l'immunisation de la femme qui allaite.

Il faut évaluer la probabilité de réaction allergique chez les personnes sensibles aux ingrédients du vaccin. Lors de toute vaccination avec Avaxim, il faut avoir sous la main une solution d'adrénaline à 0,1 % et d'autres produits appropriés pour traiter immédiatement des réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité aiguë qui pourraient survenir après l'injection de ce vaccin.

Avant d'administrer un vaccin, il faut prendre toutes les précautions voulues pour prévenir les effets secondaires. Il faut donc examiner les antécédents médicaux du patient, la présence de contre-indications à l'immunisation et vérifier son état de santé actuel.

Avant d'administrer ce vaccin, les professionnels de la santé doivent aviser le père, la mère ou le tuteur du sujet, ou le sujet à vacciner, des avantages et des risques de la vaccination, s'enquérir de l'état de santé du sujet et se conformer à toutes les exigences locales en ce qui a trait à l'information devant être donnée avant la vaccination.

Comme avec n'importe quel vaccin, il est possible que l'administration d'Avaxim ne permette pas de protéger la totalité des sujets vaccinés.

Composition :

Le virus de l'hépatite A est tiré de la souche GBM.

*Le virus est multiplié sur **cellules diploïdes humaines MRC-5**.*

Le virus est inactivé à l'aide de formaldéhyde puis purifié.

<i>Antigène du virus inactivé de l'hépatite A</i>	<i>160 U</i>	<i>(Unités suivant un système de référence du fabricant)</i>
<i>Aluminium (hydroxyde d'aluminium)</i>	<i>300 µg</i>	<i>d'Al⁺⁺⁺</i>
<i>2- phénoxyéthanol</i>	<i>2,5 µl</i>	
<i>Formaldéhyde</i>	<i>12,5 µg</i>	
<i>Polysorbate 80 (E433)</i>		
<i>Néomycine (antibiotique)</i>	<i>quantité infime</i>	
<i>Milieu 199 de Hanks contenant notamment</i>	<i>des acides aminés,</i>	
	<i>des sels minéraux,</i>	
	<i>des vitamines,</i>	
	<i>de l'acide chlorhydrique (E 507)</i>	
	<i>ou de l'hydroxyde de sodium (E 524).</i>	
<i>Eau pour préparations injectables jusqu'à</i>	<i>0,5 ml</i>	

EPAXAL (Berna Biotech S.A.)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, datent de décembre 2004 et proviennent du Compendium suisse des médicaments.

Epaxal est indiqué pour l'immunisation contre l'hépatite A à partir de l'âge de 1 an. Il s'injecte par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde. Chez les patients atteints d'un trouble de la coagulation sanguine il peut s'administrer par voie sous-cutanée.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce vaccin pendant la grossesse.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de surveiller le patient après la vaccination dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette éventualité.

Composition :

*Epaxal contient le virus de l'hépatite A, souche RG-SB, multiplié sur **cellules diploïdes humaines MRC-5**. Le virus est inactivé à l'aide de formaldéhyde, puis purifié. Les particules virales isolées sont ensuite liées à un adjuvant. Celui-ci consiste en virosomes synthétiques sphériques appelés IRIVs (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosome). Il s'agit d'une double membrane composée de phospholipides d'un virus grippal ainsi que d'autres phospholipides, la lécithine (phosphatidylcholine) et la céphaline (phosphatidyléthanolamine). Cette double membrane contient aussi les glycoprotéines virales, l'hémagglutinine et la neuraminidase, qui ont été isolées du virus grippal inactivé influenza souche A Singapore/6/86 (H₁N₁). L'antigène de l'hépatite A est donc véhiculé par un virosome fabriqué avec des parties d'un virus grippal.*

<i>Antigène du virus de l'hépatite A, souche RG-SB</i>	<i>min.</i>	<i>24</i>	<i>U.I.</i>	<i>(unités internationales)</i>
<i>Formaldéhyde</i>		<i>12,5</i>	<i>µg</i>	
<i>Virus grippal influenza souche A Singapore/6/86 (H₁N₁)</i>		<i>10</i>	<i>µg</i>	<i>(Hémagglutinine)</i>
<i>Lécithine (E 322) (émulsifiant)</i>		<i>80</i>	<i>µg</i>	
<i>Céphaline</i>		<i>20</i>	<i>µg</i>	
<i>Chlorure de sodium</i>		<i>4 500</i>	<i>µg</i>	
<i>Protéines d'oeuf et de poulet</i>			<i>traces</i>	
<i>Eau pour préparations injectables jusqu'à</i>			<i>0,5 ml</i>	

Un vaccin antérieur à celui décrit ci-dessus et portant le même nom avait la composition suivante :

<i>Antigène du virus de l'hépatite A, souche RG-SB</i>	<i>min.</i>	<i>500</i>	<i>R.U.</i>	<i>(unités radioimmunologiques)</i>
<i>Formaldéhyde</i>	<i>max.</i>	<i>25</i>	<i>µg</i>	
<i>Virus grippal influenza souche A Singapore/6/86 (H₁N₁)</i>		<i>5 à 16</i>	<i>µg</i>	<i>(Hémagglutinine)</i>
<i>Mercure (thimérosal)</i>		<i>7,5 à 15</i>	<i>µg</i>	
<i>Chlorure de sodium</i>		<i>0,85 à 0,95</i>	<i>%</i>	<i>(poids/volume)</i>
<i>Protéines d'oeuf et de poulet</i>			<i>traces</i>	
<i>Eau pour préparations injectables jusqu'à</i>			<i>0,5 ml</i>	

HAVRIX (GlaxoSmithKline)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 28-11-1994, du 27-01-1997, du 17-06-1999, du 29-07-2002 et du 29-05-2007.

Havrix est un vaccin qui a pour but l'immunisation contre la maladie provoquée par le virus de l'hépatite A. Les seringues préremplies de 1 ml sont destinées aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 16 ans et celles de 0,5 ml aux enfants de 1 à 15 ans. L'immunisation comporte une injection intramusculaire, suivie d'une injection de rappel 6 à 12 mois plus tard.

Chez la femme enceinte et la femme qui allaite, Havrix doit être utilisé avec précaution.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de surveiller le patient durant la demi-heure qui suit la vaccination dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique. Le vaccinateur doit toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette éventualité.

Composition :

Le virus de l'hépatite A est tiré de la souche HM175.

Le virus est multiplié sur **cellules diploïdes humaines MRC-5**.

Il est inactivé par le formaldéhyde.

	<u>Adulte 1440</u>	<u>Junior 720</u>
Antigène du virus de l'hépatite A (souche hépatite A-HM175)	1440 U. ELISA	720 U. ELISA
	<i>(Unités mesurées suivant la méthode interne du fabricant)</i>	
2-phénoxyéthanol	5 000 µg	2 500 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	950 µg (500 µg d'Al ⁺⁺⁺)	475 µg (250 µg d'Al ⁺⁺⁺)
Polysorbate 20 (E 432)	50 µg	25 µg
Acides Aminés	3 000 µg	1 500 µg
Phosphate disodique		
Phosphate monopotassique		
Chlorure de sodium		
Chlorure de potassium (E 508)		
Néomycine (antibiotique)	Traces	Traces
Eau pour préparations injectables pour	1 ml	0,5 ml

VAQTA (Aventis Pasteur MSD)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 03-02-1998.

Vaqta est un vaccin destiné à l'immunisation contre l'hépatite A. Il s'injecte en intramusculaire. Il ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de risque élevé d'Hépatite A car son action sur le fœtus est inconnue. On ignore si ce vaccin est excrété dans le lait maternel. Il faut donc l'utiliser avec précaution chez la femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination, il convient de disposer de traitements adéquats, notamment d'adrénaline, pour une utilisation immédiate en cas de réaction anaphylactique.

Comme pour tout vaccin, la vaccination par Vaqta peut ne pas entraîner de réponse protectrice chez certains sujets.

Composition :

Les virus sont multipliés sur la souche cellulaire diploïde **MRC-5 de fibroblastes pulmonaires humains**. Après inactivation et purification ils sont adsorbés sur de l'aluminium.

	<u>Adulte</u>	<u>Junior</u>
Antigène du virus inactivé de l'hépatite A	50 unités	25 unités
Aluminium (Hydroxyde d'aluminium)	450 µg d'Al ⁺⁺⁺	225 µg d'Al ⁺⁺⁺
Borate de sodium (E 285)	70 µg	35 µg
Formaldéhyde		
Néomycine (antibiotique)		
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour	1 ml	0,5 ml

VIVAXIM (Sanofi Pasteur SA)

Vivaxim est un vaccin indiqué pour l'immunisation simultanée contre l'infection causée par *Salmonella typhi*, l'organisme qui cause la fièvre typhoïde, et contre le virus de l'hépatite A chez des personnes âgées de 16 ans ou plus.

Pour la description de ce vaccin voir Vaccins contre la Fièvre typhoïde.

Vaccins contre l'HÉPATITE B

ENGERIX B (GlaxoSmithKline Biologicals)

Les notices de 1995 et de 1998 indiquent qu'1 ml de vaccin contient 50 µg de mercure, la notice de 2001 ne parle plus que de traces de mercure.

Les présentations multidoses contiennent du phénoxyéthanol, une substance antiseptique.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 29-05-1995, du 10-08-1998 et du 29-04-2001.

Engerix B est un vaccin qui protège de l'infection causée par le virus de l'hépatite B. Deux dosages existent : un dosage à 20 µg d'antigènes pour les adultes et les adolescents à partir de 16 ans et un dosage à 10 µg d'antigènes pour les enfants de 0 à 15 ans. Le vaccin est administré en intramusculaire. L'immunisation complète est procurée par 3 doses. Une 4^{ème} dose, de rappel, est conseillée 1 an plus tard.

L'effet de ce vaccin sur le développement du fœtus n'a pas été évalué. L'effet, sur des enfants allaités, de l'administration de ce vaccin à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé, lors de toute vaccination avec Engerix, de disposer d'un traitement médical approprié pour le cas rare où une réaction anaphylactique surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Composition :

L'HBs-Ag est produit au moyen de **cultures de cellules de levure génétiquement modifiées (vaccin recombinant)**

	<u>Adulte</u>	<u>Junior</u>
Antigène de surface de l'hépatite B HBs-Ag purifié	20 µg	10 µg
Mercure (thiomersal)	50 µg	25 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	950 µg (500 µg d'Al ⁺⁺⁺)	475 µg (250 µg d'Al ⁺⁺⁺)
Chlorure de sodium		
Phosphate monosodique dihydraté		
Phosphate disodique dihydraté		
Polysorbate 20 (E 432)	max. 10 µg	max. 5 µg
Eau pour préparations injectables	pour 1 ml	0,5 ml

FENDRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de Fendrix date du 02-02-2005.

La notice du 02-02-2005 signale la présence de traces de mercure dans ce vaccin.

A la date du renouvellement d'autorisation de mise sur le marché européen du 10 décembre 2009, la monographie du vaccin (dossier EPAR de l'EMA) ne signale plus la présence de mercure.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 02-02-2005 et du dossier EPAR de l'EMA du 02-09-2010.

Fendrix est indiqué pour l'immunisation contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B, chez les patients de 15 ans ou plus souffrant d'insuffisance rénale, y compris chez les patients hémodialysés et pré-hémodialysés.

Le vaccin s'administre en intramusculaire dans la région deltoïdienne du bras. Une immunisation complète comporte 4 injections.

La vaccination ne doit être effectuée chez la femme enceinte que si le rapport bénéfice-risque au plan individuel est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus. Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de Fendrix durant la période d'allaitement.

Il est recommandé au vaccinateur de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin. Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les patients vaccinés.

Composition :

L'Antigène de surface du virus est produit par des **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (Saccharomyces cerevisiae)**. Fendrix est donc un vaccin recombinant car son antigène est produit par un OGM. Cet antigène est ensuite combiné à un adjuvant grassex, l'ASO4C, et le tout est adsorbé sur le phosphate d'aluminium.

Antigène de surface du virus de l'hépatite B	20 µg	
Adjuvant ASO4C contenant le		
-3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)	50 µg	
Aluminium (phosphate d'aluminium)	500 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Mercure (thiomersal)	traces	
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	

GENHEVAC B Pasteur (Pasteur Mérieux MSD)

Ce vaccin a obtenu son autorisation de mise sur le marché français le 21-12-1987. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site : www.ifrance.com/hepatiteb.

Genhevac B Pasteur est un vaccin contre l'hépatite B. Il s'administre par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde du bras chez l'adulte et dans la cuisse chez l'enfant en-dessous de 2 ans.

Composition :

Ce vaccin est formé d'une suspension d'antigène de surface du virus inactivé de l'hépatite B (Hbs-Ag), virus produit sur **lignée cellulaire continue CHO, dérivée de cellules d'ovaires de hamster**. Le produit est traité par la chaleur et le formol, puis purifié par divers traitements.

Antigène de surface HBs-Ag		20 µg	
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	max.	1 250 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde	max.	100 µg	
Polysorbate 80 (E 433)	max.	40 µg	
Phosphate monopotassique anhydre		29 µg	
Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté		102 µg	
Chlorure de sodium		4 380 mg	
Résidus d'ADN cellulaire	moins de	1 µg	
Eau distillée pour faire		0,5 ml	

Genhevac B Pasteur doit être conservé au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C.

H-B-VAX II (Aventis Pasteur MSD)

La notice du 16-09-1997 renseigne, comme constituants principaux de ce vaccin, à côté de l'antigène du virus de l'hépatite B, le formaldéhyde et le thiocyanate de potassium mais pas le borax. Dans les notices du 07-05-1998 et du 26-10-1998, le borax est cité comme constituant principal tandis que le formaldéhyde et le thiocyanate sont signalés à l'état de traces. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 16-09-1997, du 07-05-1998 et du 26-10-1998.

H-B-VAX II est un vaccin destiné à protéger contre l'hépatite B. Il s'administre par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne du bras chez les adultes, et dans la face latérale de la cuisse chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les jeunes enfants. La vaccination de base comprend 3 injections suivant le schéma 0,1 et 6 mois.

L'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse n'est recommandée que si le bénéfice de cette vaccination est estimé supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. L'effet, chez les enfants nourris au sein, du vaccin administré à leur mère, n'a pas été évalué.

Comme pour toute vaccination par injection, un traitement médical approprié devra être entrepris immédiatement si une réaction anaphylactique apparaissait exceptionnellement après l'administration de ce vaccin.

Composition :

L'Antigène de l'hépatite B (Hbs) est obtenu à partir de **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)**.

	<u>Junior</u>	<u>Adulte</u>	<u>Dialysés</u>
Antigène de surface de l'Hépatite B	5 µg	10 µg	40 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)			
Mercure (mercurothiolate sodique)	25 µg	50 µg	50 µg
Formaldéhyde			
Thiocyanate de potassium			
Borax (borate de sodium) (E 285)			
Chlorure de sodium			
Protéines de levures	max. 1 %	max. 1 %	max. 1 %
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	1 ml	1 ml

HB-VAX PRO 5 µg (Sanofi Pasteur MSD SNC)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 27-04-2001. Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 27-04-2001 et du 14-03-2007, ainsi que des dossiers EPAR (Site de l'EMA) du 19-02-2008 et du 25-07-2011.

Vaccin de l'hépatite B pour enfants et adolescents depuis la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans. La vaccination de base comporte 3 injections intramusculaires, qui seront administrées de préférence dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les nouveaux-nés et les nourrissons et dans le muscle deltoïde au niveau du bras chez les enfants et adolescents.

Lors de la vaccination, comme pour toute vaccination avec un vaccin injectable, un traitement médical approprié devra toujours être disponible pour pouvoir faire face immédiatement aux rares réactions anaphylactiques survenant après administration de ce vaccin.

Composition :

L'antigène de surface de l'hépatite B est obtenu à partir de **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*, souche 2150-2-3)**. Il est ensuite adsorbé sur du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Antigène de surface de l'Hépatite B	5 µg
Aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe)	250 µg d'Al ⁺⁺⁺
Borax (Borate de sodium) (E 285)	
Formaldéhyde	traces
Thiocyanate de potassium	traces
Chlorure de sodium	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

HB-VAX PRO 10 µg (Sanofi Pasteur MSD SNC)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 27-04-2001. Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 27-04-2001 et du 14-03-2007, ainsi que des dossiers EPAR (Site de l'EMA) du 19-02-2008 et du 25-07-2011.

Vaccin de l'hépatite B pour adultes et adolescents à partir de l'âge de 16 ans. La vaccination de base comporte 3 injections intramusculaires, de préférence dans le muscle deltoïde au niveau du bras. C'est un vaccin similaire au HB-VAX PRO 5 µg. La quantité des constituants est adaptée à la tranche d'âge auquel s'adresse ce vaccin.

HBVaxPro 10 µg sera utilisé avec prudence pendant la grossesse. L'effet, sur des enfants allaités, de l'administration de ce vaccin à leur mère, n'a pas été étudié.

Lors de l'administration de ce vaccin, un traitement médical approprié devra, comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, toujours être disponible, pour pouvoir faire face immédiatement aux rares réactions anaphylactiques survenant après administration de ce vaccin.

Composition :

L'antigène de surface de l'hépatite B est obtenu à partir de **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (Saccharomyces cerevisiae, souche 2150-2-3)**. Il est ensuite adsorbé sur du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Antigène de surface de l'Hépatite B Hbs-Ag	10 µg
Aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe)	500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Borax (borate de sodium) (E 285)	
Formaldéhyde	traces
Thiocyanate de potassium	traces
Chlorure de sodium	
Eau pour préparations injectables pour	1 ml

HB-VAX PRO 40 µg (Sanofi Pasteur MSD)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 27-04-2001.

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 27-04-2001 et du 14-03-2007, ainsi que des dossiers EPAR (Site de l'EMA) du 19-02-2008 et du 25-07-2011.

Vaccin de l'hépatite B pour adultes dialysés ou en attente de dialyse. La vaccination comporte 3 injections intramusculaires, administrées de préférence dans le muscle deltoïde, au niveau du bras. C'est un vaccin similaire au HB-VAX PRO 5 µg. La quantité des constituants est adaptée à la population à laquelle s'adresse ce vaccin.

HBVaxPro 10 µg sera utilisé avec prudence pendant la grossesse. L'effet, sur des enfants allaités, de l'administration de ce vaccin à leur mère, n'a pas été étudié.

Lors de la vaccination, comme pour toute vaccination avec un vaccin injectable, un traitement médical approprié devra toujours être disponible pour pouvoir faire face immédiatement aux rares réactions anaphylactiques survenant après administration de ce vaccin.

Composition :

L'antigène de surface de l'hépatite B est obtenu à partir de **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (Saccharomyces cerevisiae, souche 2150-2-3)**. Il est ensuite adsorbé sur du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Antigène de surface de l'Hépatite B Hbs-Ag	40 µg
Aluminium (sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe)	500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Borax (borate de sodium) (E 285)	
Formaldéhyde	traces
Thiocyanate de potassium	traces
Chlorure de sodium	
Eau pour préparations injectables pour	1 ml

HEPTAVAX-B (Merck Sharp & Dohme)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché canadien en octobre 1982.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site www.ifrance.com/hepatiteb.

Heptavax-B est un vaccin destiné à l'immunisation contre le virus de l'hépatite B.

Composition :

L'antigène HBs est obtenu à partir de sérum humain sain contenant cet antigène. Après diverses purifications, notamment avec de la pepsine et de l'urée, la préparation est diluée et inactivée par le formaldéhyde.

	<u>Enfant</u>	<u>Adulte</u>
Antigène de surface du virus de l'hépatite B HBs-Ag	10 µg	20 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium) max.	310 µg d'Al ⁺⁺⁺	620 µg d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde		
Mercure (thimerosal)	25 µg	50 µg
Solution saline tamponnée		
Eau pour préparations injectables pour faire	0,5 ml	1 ml

HEVAC B Pasteur (Pasteur Mérieux MSD)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché français le 30 mars 1981. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site : www.ifrance.com/hepatiteb.

Ce vaccin a été retiré du marché le 9 juin 1993.

Hevac B Pasteur est un vaccin destiné à l'immunisation contre le virus de l'hépatite B.

Composition :

L'antigène HBs est obtenu à partir de sérum humain contenant cet antigène. Après diverses purifications la préparation est diluée et inactivée par le formaldéhyde.

Antigène de surface du virus de l'hépatite B	HBs-Ag	5 µg	
Aluminium (hydroxyde d'aluminium) max.		1 250 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde max.		200 µg	
Solution saline tamponnée comprenant			
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)		250 µg	
Trisaminométhane (trometamol) (alcalinisant)		243 µg	
Chlorure de sodium		8 766 µg	
Eau pour préparations injectables pour faire		1 ml	

RECOMBIVAX HB (Merck et Co)

Ce vaccin a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché canadien le 11-05-1987. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la monographie canadienne du 28 mai 2002.

Recombivax est un vaccin contre l'hépatite B, renfermant un sous-type de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. L'immunisation complète comprend 3 doses administrées par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde au niveau du bras, avec 1 mois d'intervalle entre chaque dose.

Recombivax HB ne doit être injecté à la femme enceinte ou qui allaite qu'en cas de nécessité. Lors de l'administration de Recombivax HB, comme lors de toute injection de vaccin, on devrait toujours avoir de l'adrénaline à sa disposition afin de pouvoir en administrer sur-le-champ en cas de réaction anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Les sujets qui présentent un déficit immunitaire ou ceux qui suivent un traitement avec des immuno-suppresseurs doivent recevoir des doses plus fortes du vaccin car ils répondent moins bien à la vaccination que les sujets en bonne santé.

Composition :

L'Antigène HBs est extrait des **cultures d'une souche génétiquement modifiée recombinée de la levure *Saccharomyces cerevisiae***. Elles contiennent en effet le gène du sous-type adw de l'Ag-HBs. Le vaccin préparé selon la méthode des laboratoires Merck s'est révélé comparable au vaccin dérivé du plasma sanguin quant à l'effet protecteur (chez le chimpanzé et l'humain).

Présentation **avec** agent de conservation : Il s'agit d'un flacon multidose de 3 ml (pour 3 doses).

Pour adulte

Chaque dose de 1 ml contient :

Antigène de surface du virus de l'hépatite B (Hbs-Ag)	10 µg
Aluminium (hydroxyphosphate d'aluminium amorphe)	500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde max.	15 µg
Mercure (thimérosal)	50 µg
Borax (borate de sodium) (E 285)	70 µg
Protéines de levure moins de	1%
ADN de levure	non détecté
Chlorure de sodium	9 000 µg
Eau pour faire	1 ml

Présentation **sans** agent de conservation :

Pour enfant Pour adulte Pour adulte hémodialysé

Antigène de surface du virus de l'hépatite B			
HBs-Ag	5 µg	10 µg	40 µg
Aluminium (hydroxyphosphate d'aluminium amorphe)	250 µg	500 µg	500 µg
Formaldéhyde moins de	7,5 µg	15 µg	15 µg
Borax (borate de sodium) (E 285)	35 µg	70 µg	70 µg
Protéines de levure	moins de 1%	moins de 1%	moins de 1%
ADN de levure	non détecté	non détecté	non détecté
Chlorure de sodium	4 500 µg	9 000 µg	9 000 µg
Eau pour faire	0,5 ml	1 ml	1 ml

Les bouchons des flacons contiennent du **latex**, ce qui peut donner lieu à des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

INFANRIX HepB **(SmithKline Beecham)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Hépatite B.

TRITANRIX HepB **(SmithKline Beecham)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Hépatite B.

INFANRIX PENTA **(Glaxo SmithKline Biologicals)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio-Hépatite B.

QUINTANRIX **(Glaxo SmithKline Biologicals)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'haemophilus b et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Hépatite B.

HEXAVAC **(Aventis Pasteur MSD)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'haemophilus b et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B.

INFANRIX HEXA **(GlaxoSmithKline)**

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'haemophilus b et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B.

Vaccins contre les HÉPATITES A et B

AMBIRIX (GlaxoSmithKline Biologicals)

La date de la première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin est le 30 août 2002 .

Les notices de ce vaccin antérieures au 30 août 2002 signalaient la présence d'un conservateur et de mercure (thiomersal).

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR (site de l'EMA) du 30 août 2007.

Ambirix est un vaccin Hépatite A + B pour enfants et adolescents de 1 à 15 ans. Ambirix doit être injecté par voie intramusculaire, habituellement dans le muscle deltoïde du bras. La face antérolatérale de la cuisse reste cependant l'endroit d'injection préférentielle chez les très jeunes enfants. La vaccination de base avec Ambirix comprend 2 doses, la seconde dose étant administrée 6 à 12 mois après la première.

Comme après toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller le patient après vaccination avec Ambirix pour pouvoir le traiter immédiatement de façon adéquate si une réaction anaphylactique survenait après l'injection de ce vaccin.

Composition :

*Le virus de l'hépatite A est produit sur **cellules fibroblastiques diploïdes humaines MRC-5.***

Après purification, il est adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

*Le virus de l'hépatite B est produit par des **cellules de levures, Saccharomyces cerevisiae, génétiquement modifiées (technique de l'ADN recombinant).***

Il est adsorbé ensuite sur du phosphate d'aluminium.

<i>Virus de l'hépatite A</i>	<i>720 U. ELISA</i>
<i>Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)</i>	<i>50 µg d'Al⁺⁺⁺</i>
<i>Antigène de surface du virus de l'hépatite B (ADNr)</i>	<i>20 µg</i>
<i>Aluminium (phosphate d'aluminium)</i>	<i>400 µg d'Al⁺⁺⁺</i>
<i>Néomycine (antibiotique)</i>	<i>traces</i>
<i>Aluminium (quantité totale pour une dose)</i>	<i>450 µg d'Al⁺⁺⁺</i>
<i>Chlorure de sodium</i>	
<i>Eau pour préparations injectables pour faire</i>	<i>1 ml</i>

TWINRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La date de la première autorisation de mise sur le marché européen de Twinrix adulte est le 20-09-1996, et celle de Twinrix enfant le 10-02-1997.

Une monographie de Twinrix adulte des USA, datant d'août 2003, signale dans le vaccin la présence de phénoxyéthanol, de formaldéhyde, de polysorbate 20 ainsi que de mercure dosé à maximum 1 µg. Les notices de Twinrix adulte et de Twinrix enfant du 02-09-2005 signalent encore la présence de phénoxyéthanol mais ne parlent plus de formaldéhyde ni de polysorbate 20. Elles ne signalent plus que des traces de mercure, sans en préciser la quantité.

Le dossier EPAR (site de l'EMA) du 17-01-2008 pour le Twinrix adulte et le dossier EPAR (site de l'EMA) du 22-01-2008 pour le Twinrix enfant insistent sur l'absence de dérivé mercuriel et d'agent conservateur dans ces vaccins. Ces dossiers EPAR ne mentionnent plus la présence dans ces vaccins du 2-phénoxyéthanol, du formaldéhyde et du polysorbate 20.

Les informations ci-dessous, concernant ces deux vaccins, proviennent des documents ci-dessus mentionnés.

Twinrix est une suspension stérile du virus de l'hépatite A et du virus de l'hépatite B. La formule enfant de 0,5 ml est destinée aux enfants de 1 à 15 ans. La formule adulte de 1 ml est destinée aux adultes et adolescents à partir de 16 ans. L'immunisation complète comprend l'administration, en intramusculaire, de préférence dans le bras, de 3 doses, la seconde dose

étant donnée 1 mois après la première injection et la troisième dose 5 mois après la seconde injection.

Aucune donnée n'existe concernant l'effet de Twinrix sur le fœtus et l'on ne sait comment un nourrisson allaité par sa mère réagit lorsque celle-ci reçoit Twinrix. C'est pourquoi la prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme enceinte ou qui allaite.

Comme après toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de la traiter de façon appropriée si une réaction anaphylactique survenait.

Composition :

Le virus de l'hépatite A, souche HM 175, est multiplié sur **cellules fibroblastiques diploïdes humaines MRC-5**, puis inactivé. L'antigène de surface du virus de l'hépatite B est produit à l'aide de **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées**.

Le virus de l'hépatite A est inactivé puis purifié et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. L'antigène du virus de l'hépatite B (HBs-Ag) est concentré et purifié, puis adsorbé sur du phosphate d'aluminium.

	Adulte	Enfant
Virus de l'hépatite A, souche HM175, purifié et inactivé	720 U. ELISA	360 U. ELISA
Antigène de surface du virus de l'hépatite B HBs-Ag	20 µg	10 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	50 µg d'Al ⁺⁺⁺	25 µg d'Al ⁺⁺⁺
Aluminium (phosphate d'aluminium)	400 µg d'Al ⁺⁺⁺	200 µg d'Al ⁺⁺⁺
2-phénoxyéthanol	5 mg	2,5 mg
Polysorbate 20 (E 432)		
Acides aminés		
Aluminium (quantité totale pour une dose)	450 µg d'Al ⁺⁺⁺	225 µg d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium		
Solution tampon à base de phosphates		
Formaldéhyde max.	100 µg	50 µg
Sulfate de néomycine (antibiotique) max.	20 ng	10 ng
Mercure (thimerosal) max.	1 µg de Hg	0,5 µg de Hg
Protéines résiduelles des cellules de cultures MRC-5 max.	2,5 µg	1,25 µg
Protéines de levures max.	5 %	5 %
Eau pour préparations injectables pour	1 ml	0,5 ml

Le TÉTANOS

Le **tétanos** est une maladie infectieuse mais non contagieuse c'est-à-dire qui ne se transmet pas d'individu à individu. Cette maladie est due à la toxine sécrétée par le bacille tétanique, *Clostridium tetani*. La toxine tétanique, appelée tétanospasme, altère la jonction entre les nerfs et les muscles, elle empêche ainsi la contraction normale des muscles. Cette toxine migre le long des nerfs jusqu'à la moelle épinière où elle exerce son action nocive sur les neurones des nerfs moteurs. Elle se propage ensuite à l'intérieur du système nerveux central et peut altérer l'ensemble des neurones moteurs. Le malade présente des contractures musculaires, celles-ci débutent souvent par une contracture des muscles de la mâchoire qui peut être telle

qu'il devient impossible d'ouvrir la bouche et de s'alimenter. Spasmes et contractions musculaires peuvent s'étendre aux muscles respiratoires et mettre la vie du malade en danger.

La toxine tétanique est très toxique, on estime la dose mortelle pour l'homme à moins de 2,5 ng par kilo, ce qui veut dire qu'une dose de 150 ng ou 0,15 µg est mortelle pour une personne de 60 kilos.

Les spores du bacille tétanique sont très résistantes et se trouvent principalement dans la terre. Elles se développent dans des milieux privés d'oxygène. La porte d'entrée du bacille tétanique dans l'organisme peut être une plaie, une brûlure, une piqûre par une épine, par une

écharde de bois.... Le tétanos peut se déclarer chez les usagers de drogues, suite à une injection faite avec du matériel souillé. Le bacille peut exceptionnellement pénétrer dans l'organisme par les caries dentaires, à l'occasion d'interventions sur la cavité buccale et lors d'opérations chirurgicales, particulièrement celles concernant le tube digestif. Il arrive aussi régulièrement qu'un tétanos se développe chez une personne sans que l'on puisse mettre en évidence la porte d'entrée du bacille tétanique.

Dans les pays en voie de développement, le tétanos reste une maladie préoccupante, particulièrement chez les nouveaux-nés et les femmes qui viennent d'accoucher. Les conditions d'hygiène des accouchements dans ces pays sont souvent défectueuses : accouchement sur une natte ou à même le sol de terre battue, manque de propreté des mains des personnes aidant à l'accouchement, coupure du cordon ombilical avec un instrument sale, notamment avec une lame de rasoir usagée, manque de soins corrects dans les jours qui suivent l'accouchement.

Avant 1989, dans deux provinces du sud de la Thaïlande, la province de Krabi et celle de Satun, le tétanos néonatal était fréquent, entraînant la mort par tétanos de 3 enfants sur 1000 enfants nés vivants. Ces deux provinces ont un niveau socio-économique et des services de santé équivalents. De 1989 à 1991, un programme spécial d'éradication du tétanos fut entrepris dans ces provinces. Dans la province de Krabi ce programme comprenait une campagne de vaccination de toutes les femmes en âge de procréer (de 15 à 45 ans) ainsi que l'éducation sanitaire des personnes aidant traditionnellement à l'accouchement. Dans la province de Satun, seule l'éducation du personnel aidant à l'accouchement fut entreprise. En 1991, dans ces deux provinces, la mortalité par tétanos néonatal chuta en dessous de 0,4 cas pour 1000 naissances vivantes. Cette campagne d'éradication du tétanos néonatal montre que de meilleures conditions d'hygiène permettent de diminuer l'incidence de cette maladie.

De meilleures conditions d'hygiène ont également aidé des contrées de l'Inde à diminuer l'incidence du tétanos néo-natal. Par contre, malgré la vaccination anti-tétanique, dans les contrées où l'hygiène reste défectueuse, le tétanos continue à être un problème de santé publique préoccupant.

Dans les pays à haut niveau d'hygiène, le tétanos est une maladie relativement rare, touchant plus particulièrement les personnes

âgées. Aux USA, pour la période 1998-2000, l'incidence moyenne annuelle du tétanos était de 1,6 cas par 10 millions d'habitants.

Le tétanos est une maladie spectaculaire. L'attitude du malade en lame de ressort a frappé l'imagination populaire. Cette maladie a très vite suscité l'intérêt des chercheurs. A côté du traitement symptomatique, le traitement spécifique du tétanos consiste en l'administration de sérum contenant des anticorps anti-tétaniques. Initialement ce sérum était du sérum de cheval. Des injections répétées de toxine tétanique à des chevaux permettaient de faire produire à ceux-ci des anticorps anti-tétaniques. De leur sang était extrait le sérum contenant ces anticorps. Le sérum de cheval, malgré les allergies et les chocs anaphylactiques qu'il pouvait engendrer, a longtemps été utilisé, d'une part, pour la prévention du tétanos lors de blessures et, d'autre part, comme traitement curatif lors de tétanos déclarés. Lorsque le vaccin anti-tétanique fit son apparition en 1924, il permit de récolter des anticorps anti-tétaniques d'origine humaine. Ceux-ci sont prélevés sur des volontaires à qui on fait des injections répétées de vaccin antitétanique. Cette sérothérapie, à base d'immunoglobulines humaines, est encore utilisée de nos jours pour prévenir le tétanos en cas de blessures ou pour le traiter lorsqu'il s'est déclaré.

Le vaccin anti-tétanique est l'un des plus anciens vaccins existant sur le marché. Il est obligatoire en France depuis 1940. Il serait donc normal que ce soit un produit efficace. Or, des taux d'anticorps anti-tétaniques dans le sang supérieurs à 0,01 UI/ml, taux considéré par l'OMS comme protecteur du tétanos, ne protègent pas nécessairement de la maladie. En voici quelques exemples :

- Dans une étude de 1972 portant sur 64 cas de tétanos, 9 patients possédaient un taux d'anticorps anti-tétaniques compris entre 0,01 et 0,1 UI/ml et un malade avait un taux compris entre 0,1 et 1 UI/ml.
- Une étude de 1978 rapporte le cas d'un malade du tétanos qui avait au tout début de sa maladie un taux d'anticorps anti-tétaniques de 0,04 UI/ml.
- Une étude de 1986 décrit le cas d'un tétanos grave chez une personne qui avait reçu une vaccination complète pendant l'enfance et deux rappels huit et quatre ans avant la maladie. Le taux d'anticorps anti-tétaniques au début de la maladie était de 0,16 UI/ml.

- Une étude de 1992 rapporte trois cas de tétanos :
 - une patiente, toxicomane, qui mourut d'un tétanos malgré un taux d'anticorps anti-tétaniques de 0,15 UI/ml.
 - une femme de 57 ans qui présenta un tétanos sévère avec un taux d'anticorps anti-tétaniques de 0,20 UI/ml. Un an auparavant, elle avait reçu une injection de rappel anti-tétanique.
 - un homme de 29 ans qui fut atteint d'un tétanos grave. Il avait été complètement vacciné à l'armée 10 ans auparavant, et, 51 jours avant son hospitalisation pour tétanos, il avait été hyperimmunisé pour fournir, à partir de son sérum, une immunoglobuline anti-tétanique commerciale. A son admission à l'hôpital, le taux d'anticorps anti-tétaniques dans son sang était de 25 UI/ml, soit 2500 fois le taux considéré comme protecteur du tétanos.
- Une étude de 1997 décrit le cas d'un homme de 29 ans qui présenta un tétanos sévère malgré un taux d'anticorps anti-tétanique 100 fois plus élevé que le taux considéré comme protecteur du tétanos.
- Une étude de 2000 rapporte le cas d'un usager de drogue par injection qui fit un tétanos mortel, bien que son taux d'anticorps anti-tétanique fut 16 fois plus élevé que le taux considéré comme protecteur du tétanos.

Le tétanos est une maladie non immunisante. Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, l'on sait qu'une première atteinte de tétanos, guérie, ne protège

pas d'une seconde atteinte. Des tétanos se déclarent chez des sujets parfaitement vaccinés. Ces cas ne sont pas rares puisqu'aux USA, pour la période de 1989 à 1998, 11 à 13 % des cas de tétanos sont survenus chez des personnes correctement vaccinées. De même, en Corée, une étude portant sur les cas de tétanos dans un hôpital universitaire durant une période de 21 mois montra que près de 12 % des cas de tétanos survenaient chez des personnes correctement vaccinées.

Toutes ces constatations indiquent que la vaccination contre le tétanos est loin d'assurer la protection parfaite rêvée contre cette maladie.

Le vaccin anti-tétanique est généralement associé au vaccin antidiphtérique ou au vaccin antidiphtérique et au vaccin anticoquelucheux. Le vaccin antitétanique peut provoquer des effets indésirables tant locaux que généraux. Les effets généraux peuvent parfois être très graves, cela peut être des maladies auto-immunes, des maladies du système nerveux, des réactions anaphylactiques.

Le vaccin antitétanique contient en général du mercure et toujours de l'aluminium.

(Voir Biblio 762 - 814)

(Voir aussi **Aluminium** , **Formaldéhyde** et **mercure**)

(Voir également **La Diphtérie**

et **La Coqueluche**)

Vaccins contre le Tétanos

ANATOXAL Te Berna (Berna/Novartis)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice de septembre 1988.

Ce vaccin est destiné à la prévention du tétanos.

Le schéma de vaccination comprend 3 injections intramusculaires, les deux premières à un intervalle de 4 à 6 semaines et la troisième 6 à 12 mois après la seconde injection.

Une vaccination antitétanique n'implique aucun risque, ni pour la femme enceinte, ni pour le fœtus. La vaccination d'une femme enceinte non vaccinée ou insuffisamment vaccinée contre le tétanos n'est pas seulement permise mais elle est même indiquée d'urgence.

Les réactions anaphylactiques après injection de ce vaccin sont très rares. Comme lors de toute injection de protéine, il est recommandé, lorsqu'on vaccine, d'avoir à sa disposition de l'adrénaline à 0,1 % injectable de manière à pouvoir faire face à toute réaction d'anaphylaxie.

Composition :

La toxine tétanique est formolée, puis purifiée et adsorbée sur de l'aluminium.

Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)
Aluminium (phosphate d'Aluminium)		2 000 µg	
Mercure (thiomersal)	max.	50 µg	
Formaldéhyde			
Chlorure de sodium			
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml	

TETAMER (Pasteur Mérieux MSD)

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent de la notice du 29-03-1994.

Tetamer est un vaccin destiné à la prévention du tétanos chez les enfants et les adultes. Il s'administre par voie intramusculaire. Il peut être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Des réactions d'hypersensibilité à ce vaccin ont été rarement constatées. En cas de choc anaphylactique, les mesures habituelles, c'est-à-dire l'injection d'adrénaline et de corticostéroïdes, sont indiquées.

Composition :

La toxine tétanique est préparée à partir de la toxine produite par la croissance de la souche Harvard de Clostridium tetani et purifiée par précipitation au sulfate d'ammonium. L'antigénicité de l'anatoxine est améliorée par son adsorption sur un adjuvant d'immunité, l'hydroxyde d'aluminium.

Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)
Formaldéhyde			
Aluminium (hydroxyde d'aluminium) (algedratum)			
Mercure (thiomersal)	max.	50 µg	
Chlorure de sodium			
Eau pour préparations injectables	pour faire	0,5 ml	

TETAVAX (Sanofi Pasteur Ltd., Thaïlande / Sanofi Pasteur SA, France)

Une notice du Tetavax commercialisé au Brésil signale dans ce vaccin la présence d'environ 50 µg de mercure (thimerosal) (www.vacinas.org.br/Pasteur04.htm).

La notice du Tetavax décrit ci-dessous et commercialisé en Thaïlande depuis le 31 janvier 2008 ne signale aucune trace de mercure.

Tetavax est un vaccin destiné à la prévention du tétanos chez toute personne infectée par le virus HIV du SIDA, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique. Le vaccin s'injecte en intramusculaire. L'injection d'immunoglobulines humaines anti-tétaniques doit être faite en même temps dans un autre groupe musculaire.

Composition :

Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)
Aluminium (hydroxyde d'aluminium dihydraté)	max.	1 250 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium			
Phosphate disodique dihydraté			
Phosphate monopotassique			
Eau pour préparations injectables	pour faire	0,5 ml	

TEVAX (Glaxo SmithKline)

Le vaccin Tevax n'est plus disponible sur le marché belge depuis plusieurs années.

Lorsqu'un rappel de vaccin tétanique doit être fait, on donne automatiquement le Tedivax, association de vaccin antitétanique et antidiphthérique.

Les informations ci-dessous, concernant le Tevax, proviennent de la notice du 17-02-1995.

Tevax est un vaccin destiné à la prévention du tétanos. Il doit être donné par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle fessier.

Il peut être administré à la femme enceinte ou qui allaite.

La personne vaccinée devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Il est recommandé au vaccinateur d'avoir à sa disposition une solution injectable d'adrénaline qu'il pourra utiliser en cas de réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin.

Composition :

L'anatoxine tétanique est obtenue en traitant par le formaldéhyde un filtrat d'une culture de Clostridium tetani. Ce filtrat est ensuite adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Anatoxine tétanique	min.	40	U.I.	(unités internationales)
Aluminium (algedratum) (hydroxyde d'aluminium)		1 500	µg	
Mercure (timerfonate de sodium)		25	µg	
Eau pour préparations injectables	pour faire		0,5 ml	

Vaccins Tétanos- Grippe

TETAGRIP (Sanofi Pasteur MSD SNC)

Vaccin contre le tétanos et la grippe saisonnière : voir Vaccins contre la Grippe saisonnière.

La DIPHTÉRIE

La **diphthérie** est une maladie infectieuse et contagieuse due au bacille de Loeffler-Klebs, le *Corynebacterium diphtheriae*. Celui-ci possède sur sa paroi trois structures distinctes en forme de piliers qui lui permettent de s'accrocher aux muqueuses des voies respiratoires supérieures, les muqueuses du nez, du pharynx et du larynx. Lorsque le bacille infecte uniquement la muqueuse nasale, il cause une rhinite, bien souvent prise pour un rhume banal. Dans ce cas, le diagnostic de maladie diphthérique n'est généralement pas posé. Mais le bacille de Loeffler-Klebs se fixe généralement d'emblée sur la muqueuse pharyngée et provoque une angine avec gonflement douloureux des amygdales et formation de fausses membranes constituées des corps cellulaires des bacilles et des produits de la réaction inflammatoire de l'organisme. Ces fausses membranes adhèrent fortement aux muqueuses. Le bacille peut aussi descendre dans le larynx et causer ce qu'on appelle le croup : le malade tousse, a la voix rauque et risque d'être asphyxié par les fausses membranes qui encombrerent ses voies respiratoires.

Mais l'action du bacille de Loeffler-Klebs ne se limite pas à des effets locaux sur les muqueuses des voies respiratoires. Il sécrète en effet une toxine qui passe dans le sang et attaque d'autres tissus. Cette toxine attaque en particulier le muscle du cœur et les cellules des glandes surrénales. L'atteinte du cœur et des surrénales peut être grave et mettre la vie du malade en danger. La toxine diphthérique attaque aussi le système nerveux central provoquant des paralysies, notamment celles des muscles du pharynx et celles des muscles qui assurent la mobilité des globes oculaires, ce qui peut donner lieu à une voix nasonnée, à un reflux des aliments par le nez et à du strabisme.

Le bacille a aussi la faculté de s'accrocher à la peau. Cette diphthérie cutanée, parfois compliquée d'impétigo, sévit surtout dans les pays en voie de développement. Cette forme de

diphthérie facilite à la fois la propagation du bacille et l'entretien d'une immunité naturelle des populations vis-à-vis du bacille diphthérique.

Les premiers vaccins antidiphthériques considérés comme efficaces datent de 1923. Les vaccins antidiphthériques sont préparés à partir de la toxine diphthérique et sont destinés à protéger l'individu contre les effets de celle-ci. Ils n'empêchent pas le développement du bacille, ni sa propagation. En France ce vaccin devint obligatoire en 1938. En 1960 les statistiques épidémiologiques et démographiques annuelles publiées par l'OMS signalent qu'en Belgique, « une active propagande est faite par le Ministère de la Santé et de la Famille pour vacciner les enfants de 3 mois à 15 ans ».

La vaccination antidiphthérique provoque dans le sang du vacciné la formation d'anticorps dirigés contre la toxine diphthérique. Un taux dans le sang d'antitoxines diphthériques de 0,01 à 0,09 UI/ml assurerait une immunité relative, tandis qu'un taux supérieur à 0,09 UI/ml assurerait une protection totale contre la maladie. Après 3 doses de vaccination de base, le taux d'anticorps est d'environ 1,5 UI/ml. Ce taux peut monter jusqu'à 10 UI/ml après un rappel. Mais il a tendance, avec le temps, à décroître rapidement.

Si dans la plupart des pays européens de l'Ouest la maladie a quasi disparu, il n'en est pas de même dans les pays de l'ex-URSS. Malgré plus de 30 années de vaccination antidiphthérique systématique chez les nourrissons et des rappels dans l'enfance, des épidémies de diphthérie se sont déclarées dans la nouvelle Fédération de Russie et en Ukraine. En 1991, 1876 cas de diphthérie ont été déclarés en Fédération de Russie et, en 1992, c'est 3897 cas qui ont été déclarés dans ce même pays. En 1992, en Ukraine, 1552 cas de diphthérie ont été recensés. Les recherches effectuées pour déterminer quelles sont les caractéristiques des bacilles à la base de ces épidémies ont montré qu'il s'agissait majoritairement de bacilles

diphthériques ayant muté, capables de sécréter une plus grande quantité de toxine diphtérique que le bacille diphtérique de la souche Parke Williams 8 qui sert généralement de base à la préparation du vaccin antidiphthérique.

Le vaccin antidiphthérique, associé au vaccin antitétanique, peut donner lieu à des effets secondaires. Les symptômes fréquemment rapportés chez les enfants ayant reçu ce double vaccin sont : rougeur, gonflement et douleur au

point d'injection, température, somnolence, manque d'appétit, vomissements, irritabilité et cris persistants. Ce vaccin peut également provoquer, tout comme le vaccin antitétanique, des accidents neurologiques, des réactions anaphylactiques, des maladies auto-immunes comme le syndrome de Guillain-Barré.

(Voir Biblio 815-826)

(Voir aussi **Aluminium**, **Formaldéhyde** et **Mercur**)

(Voir également **Le Tétanos** et **La Coqueluche**)

Vaccins Diphtérie-Tétanos

ANATOXAL Di Te Berna (Berna/Novartis)

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent de la notice de septembre 1988.

Anatoxal Di Te Berna est un vaccin destiné à la prévention de la diphtérie et du tétanos. La forme adulte est destinée aux adultes et aux enfants à partir de l'âge de 7 ans. La forme enfant est destinée aux enfants de 2 mois à 7 ans. La forme enfant contient une quantité plus importante d'anatoxines, elle est donc plus antigénique que la forme adulte. L'immunisation de base chez l'enfant comprend 3 doses administrées en intramusculaire au cours de la première année et un rappel au cours de la seconde année.

Ce vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Quoique des réactions anaphylactiques soient très rares après l'injection de ce vaccin, il est recommandé au vaccinateur, comme lors de toute injection de protéine, d'avoir à sa disposition une solution injectable d'adrénaline à 0,1 % pour pouvoir traiter efficacement le vacciné si cette réaction se présentait.

Composition :

		<u>Adulte</u>	<u>Enfant</u>	
Anatoxine diphtérique	min.	2 U.I.	min. 30 U.I.	<small>(unités internationales)</small>
Anatoxine tétanique	min.	20 U.I.	min. 40 U.I.	<small>(unités internationales)</small>
Formaldéhyde				
Aluminium (phosphate d'aluminium)		2 000 µg	2 000 µg	
Mercur (thiomersal) (conservant)	max.	50 µg	50 µg	
Chlorure de sodium		4 500 µg	4 500 µg	
Eau pour préparations injectables	pour	0,5 ml	0,5 ml	

DIFTAVAX (Aventis Pasteur MSD)

La date de la première autorisation de mise sur le marché italien de Diftavax est le 23-11-2001.

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent d'une notice italienne antérieure à avril 2009 (www.torinomedica.it) .

Diftavax est un vaccin destiné à la prévention de la diphtérie et du tétanos chez les adultes et les enfants. La forme enfant contient une quantité plus importante d'anatoxines, elle est donc plus antigénique que la forme adulte. L'immunisation de base chez l'enfant comprend 3 doses administrées en intramusculaire au cours de la première année et un rappel au cours de la seconde année.

Diftavax n'est pas recommandé pour la femme enceinte mais peut être administré à une femme qui allaite.

Quoique des réactions anaphylactiques après vaccination avec Diftavax soient très rares, il est recommandé au vaccinateur d'avoir toujours à sa disposition toutes facilités pour traiter un éventuel choc anaphylactique déclenché par ce vaccin..

Composition :

	Adulte	Enfant
Anatoxine diphtérique	min. 2 U.I.	min. 30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 20 U.I.	min. 40 U.I. (unités internationales)
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	1 250 µg d'Al ⁺⁺⁺	1 250 µg d'Al ⁺⁺⁺
Mercure (thiomersal) (conservant)	50 µg	50 µg
Solution isotonique de chlorure de sodium, de phosphate bisodique bihydraté, de dihydrophosphate de potassium et d'eau pour injection pour	0,5 ml	0,5 ml

Une notice italienne postérieure à avril 2009 donne les indications suivantes pour le vaccin Diftavax adulte (www.torrimedica.it) :

Anatoxine diphtérique	min. 2 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 20 U.I.	(unités internationales)
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	450 à 850 µg d'Al ⁺⁺⁺	
Solution isotonique de chlorure de sodium, de phosphate bisodique bihydraté, de dihydrophosphate de potassium et d'eau pour injection pour	0,5 ml	0,5 ml

DITEMER (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent des notices de décembre 1991 et de juin 2001.

Ditemer est un vaccin destiné à la prévention de la diphtérie et du tétanos, en particulier chez les nourrissons qui ne peuvent recevoir le vaccin anticoquelucheux.

Il est recommandé de ne pas vacciner avec Ditemer les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent.

Des réactions d'hypersensibilité à ce vaccin ont été rarement constatées. En cas de choc anaphylactique, les mesures habituelles, c'est-à-dire l'injection d'adrénaline et de corticostéroïdes, sont indiquées.

Composition :

L'anatoxine diphtérique est obtenue en traitant par le formaldéhyde des cultures de la souche Utrecht de Corynebacterium diphtheriae. L'anatoxine tétanique est obtenue en traitant par le formaldéhyde des cultures de la souche Harvard de Clostridium tetani. Les anatoxines formolées sont ensuite purifiées par précipitation au sulfate d'ammonium et adsorbées sur un adjuvant d'immunité : l'hydroxyde d'aluminium.

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)
Aluminium (algedratum) (hydroxyde d'aluminium)			
Chlorure de sodium			
Mercure (thiomersal)	max.	50 µg	
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml	

TEDIVAX (GlaxoSmithKline)

La notice du TEDIVAX pro adulto du 06-01-1994 renseigne que ce vaccin contient 4 U.I. d'anatoxine diphtérique, 40 U.I. d'anatoxine tétanique et 25 µg de mercure sous forme de timerfonate. Les notices ultérieures de ce vaccin du 28-01-2002 et du 14-02-2005 signalent qu'il ne contient plus que 2 U.I. d'anatoxine diphtérique et 20 U.I. d'anatoxine tétanique, et n'indiquent plus qu'il contient du mercure.

Les notices du TEDIVAX pour enfants du 06-01-1994 et du 22-01-2011 renseigne que ce vaccin contient 30 U.I. d'anatoxine diphtérique, 40 U.I. d'anatoxine tétanique et 25 µg de mercure sous forme de timerfonate. Depuis plusieurs années déjà la forme enfant n'existe plus.

Les renseignements ci-dessous, concernant ces deux vaccins, proviennent, pour le TEDIVAX pro adulte, de la notice du 14-02-2005, et pour le TEDIVAX enfant, de la notice du 22-01-2001.

Tedivax est un vaccin destiné à la prévention de la diphtérie et du tétanos chez les adultes et les enfants. Il s'administre par voie intramusculaire. Ce vaccin est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement.

La personne vaccinée devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Il est recommandé au vaccinateur d'avoir à sa disposition une solution injectable d'adrénaline pour faire face à une réaction anaphylactique qui pourrait survenir après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Les anatoxines diphtérique et tétanique sont obtenues en traitant par le formaldéhyde des filtrats de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*. Après filtration, elles sont adsorbées sur de l'hydroxyde d'aluminium.*

		<u>Pro adulte</u>		<u>Enfant</u>	
Anatoxine diphtérique	min.	2	U.I.	min.	30 U.I.
Anatoxine tétanique	min.	20	U.I.	min.	40 U.I.
Aluminium (Algedratum) (Hydroxyde d'aluminium)		1 500	µg		1 500 µg
Mercure (Timerfonate de sodium)		-			25 µg
Chlorure de sodium		4 250	µg		4 250 µg
Eau pour préparations injectables pour		0,5	ml		0,5 ml

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Polio

REVAXIS (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont tirés des notices d'août 2002 et d'octobre 2005.

Revaxis est indiqué pour l'immunisation de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Il est administré par voie intramusculaire chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 6 ans.

L'effet de Revaxis sur le développement embryo-foetal n'a pas été évalué chez l'animal. Ce vaccin n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant il peut être administré à une femme enceinte en fonction du contexte épidémiologique, après évaluation des bénéfices et des risques de la vaccination. Ce vaccin peut être injecté à une femme qui allaite.

Comme pour toute vaccination, toute réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin doit pouvoir être traitée immédiatement de façon adéquate.

Composition :

Les toxines diphtérique et tétanique sont détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées et adsorbées sur l'hydroxyde d'aluminium.

Anatoxine diphtérique purifiée	min. 2	U.I.	(unités internationales)	ou 5 Lf	(unités de floculation)
Anatoxine tétanique purifiée	min. 20	U.I.	(unités internationales)	ou 10 Lf	(unités de floculation)

*Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Ils sont inactivés par le formaldéhyde puis purifiés.*

Poliovirus inactivés

Type 1 Souche Mahoney	40	U de l'Ag D
Type 2 Souche MEF-1	8	U de l'Ag D
Type 3 Souche Saukett	32	U de l'Ag D

Aluminium (hydroxyde d'Aluminium)	350	µg	d'Al ⁺⁺⁺
2-phénoxyéthanol			
Formaldéhyde			

Milieu 199 Hanks : mélange complexe d'acides aminés, de sels minéraux, de vitamines, de polysorbate 80 (E 433), et d'autres substances.

Néomycine	(antibiotique)	traces
Polymyxine B	(antibiotique)	traces
Streptomycine	(antibiotique)	traces
Eau pour préparations injectables	pour faire	0,5 ml

Le vaccin se conserve 36 mois entre + 2°C et + 8° C.

La COQUELUCHE

La **coqueluche** est une maladie infectieuse et contagieuse causée par le bacille de Bordet-Gengou, *Bordetella pertussis*. Celui-ci pénètre dans les voies respiratoires, se multiplie dans les muqueuses de la trachée et des bronches et sécrète différentes toxines. La principale toxine sécrétée par ce bacille est la toxine coquelucheuse qui provoque la plupart des symptômes majeurs de la maladie. Mais le bacille *Bordetella pertussis* sécrète encore l'adénylate cyclase, une enzyme qui empêche les globules blancs de tuer les bactéries, l'endotoxine lipopolysaccharidique, qui détruit la peau, la cytotoxine trachéale, qui attaque la muqueuse de la trachée, l'hémagglutinine filamenteuse et les agglutinogènes, qui aident le bacille à s'accrocher à la muqueuse respiratoire.

La coqueluche est caractérisée par des quintes de toux, entrecoupées de reprises inspiratoires bruyantes comparées au chant du coq. Ces quintes de toux peuvent s'accompagner d'expectorations visqueuses et, parfois, de vomissements dus à la violence de la toux et non à une mauvaise digestion. La maladie peut durer plusieurs semaines, elle peut, de manière exceptionnelle, se compliquer d'otite, de pneumonie ou d'encéphalite.

Chez les bébés en-dessous de 6 mois la coqueluche peut parfois prendre une allure dramatique, le cœur se met à battre trop lentement, des apnées, épisodes d'arrêt respiratoire, surviennent, et le nourrisson devient bleu. Cette maladie peut se terminer par une mort subite du bébé.

La coqueluche est contagieuse et épidémique. Avant l'ère de la vaccination, elle touchait surtout les jeunes enfants, épargnant les nourrissons protégés par les anticorps du lait maternel, et les adultes immunisés naturellement au cours de leur jeunesse.

Les antibiotiques ne réduisent pas les quintes de toux. L'InfoVax de mai 2011, un périodique destiné à informer les médecins au sujet des vaccinations et sponsorisé par la firme GlaxoSmithKline, rappelle que « *l'influence de*

l'antibiothérapie sur la durée et la gravité de la maladie est incertaine » et que « *l'antibiothérapie a pour objectif principal de réduire la période contagieuse et la dissémination de l'infection* ».

Les agents infectieux qui causent des maladies chez l'être humain évoluent avec le temps, ils peuvent disparaître, se maintenir tel quel ou muter et acquérir des caractéristiques nouvelles. Lorsqu'un agent infectieux utilisé pour la fabrication d'un vaccin ne correspond plus à l'agent infectieux « sauvage » qui circule dans la population, des foyers épidémiques de cette maladie peuvent se déclarer, même lorsque la couverture vaccinale de la population est élevée. C'est le cas de la coqueluche. Certains bacilles coquelucheux ont muté et leur génome diffère du génome des bacilles utilisés pour la préparation des vaccins anti-coquelucheux. C'est ainsi que des épidémies de coqueluche surviennent régulièrement dans des populations parfaitement vaccinées.

Dans le tableau qui suit « *Coqueluche et couverture vaccinale* » sont repris une quinzaine de pays avec les cas de coqueluche notifiés durant l'année 2007. Ces pays ont, en 2006, une couverture vaccinale des enfants de 1 an qui dépasse les 90 %. Pour 9 d'entre eux, cette couverture vaccinale dépasse même les 95 %. Cependant, malgré une vaccination complète des nourrissons avec 3 doses du vaccin triple diphtérie-tétanos-coqueluche, la maladie frappe encore, touchant aussi bien des bébés et des enfants que des adolescents et des adultes.

Le vaccin anticoquelucheux existe depuis 1923, mais n'est utilisé massivement en Europe que depuis les années 60. Deux types de vaccins existent, les premiers sont à germes entiers, ils comprennent comme antigènes la toxine coquelucheuse et des cellules entières du bacille, les seconds sont dits acellulaires, ils comprennent comme antigènes la toxine coquelucheuse et certaines parties seulement du bacille. Les vaccins à germes entiers provoquant de nombreux effets secondaires indésirables, l'industrie pharmaceutique a

cherché à produire des vaccins anticoquelucheux qui seraient mieux supportés par les vaccinés. C'est ainsi que sont nés les vaccins anticoquelucheux acellulaires. Suite à l'introduction de ces nouveaux vaccins l'incidence des effets secondaires mineurs causés par la vaccination anticoquelucheuse comme la fatigue, l'irritation, la perte d'appétit, les vomissements, les cris et les pleurs

inhabituels, a effectivement diminué. Mais le vaccin à germes entiers et le vaccin acellulaire provoquent, avec la même fréquence, des complications graves comme des convulsions, avec ou sans fièvre, et des encéphalites qui sont des inflammations du cerveau. En 2001, en Belgique, le vaccin coquelucheux acellulaire a remplacé le vaccin anticoquelucheux à germes entiers dans le calendrier vaccinal des enfants.

COQUELUCHE ET COUVERTURE VACCINALE

	Pays	Cas notifiés de coqueluche en 2007	Nombre de cas de coqueluche en 2007 par million d'habitants	Couverture vaccinale chez les enfants de 1 an , en %			
				Année 1990	Année 2000	Année 2005	Année 2006
1	DANEMARK	81	15	90	97	93	93
2	ROYAUME-UNI	1163	19	84	92	91	92
3	BELGIQUE	293	28	93	95	97	97
4	ETATS-UNIS (USA)	8739	28	90	94	96	96
5	BULGARIE	269	35	99	93	96	95
6	CANADA	1472	45	88	91	94	94
7	POLOGNE	1987	52	96	98	99	99
8	FEDERATION DE RUSSIE	8116	57	...	97	98	99
9	UKRAINE	2198	59	...	99	96	98
10	ARGENTINE	2587	65	87	83	92	91
11	SUEDE	689	75	99	98	99	99
12	FINLANDE	480	91	90	99	97	97
13	ISRAEL	2635	380	93	96	95	95
14	PAYS-BAS	7325	446	97	97	98	98
15	COSTA-RICA	2024	453	95	88	91	91

La toxine coquelucheuse est très agressive. C'est une toxine capable de léser la barrière sang-cerveau. Par son action, la barrière de protection du cerveau s'ouvre, permettant l'entrée dans le cerveau non seulement de la toxine coquelucheuse mais aussi d'autres substances nocives pour lui, comme l'albumine. C'est ainsi que la toxine coquelucheuse peut être à l'origine d'une encéphalite parfois mortelle.

Les propriétés de cette toxine sont mises à profit en médecine expérimentale. En injectant cette toxine à des animaux de laboratoire, des chercheurs ont provoqué chez ces animaux une perte de myéline en tout point comparable à celle observée chez des patients souffrant de sclérose en plaques. La myéline est la gaine protectrice des nerfs qui facilite la conduction de l'influx nerveux. Ces chercheurs sont ainsi parvenus à créer un modèle animal de sclérose en plaques. Le vaccin anticoquelucheux,

contenant la toxine coquelucheuse, peut donc s'avérer dangereux pour le système nerveux.

Il est à noter que le vaccin anticoquelucheux, préparé avec le *Bordetella pertussis*, n'est pas actif contre les germes paracoquelucheux, les *Bordetella parapertussis*, qui provoquent des maladies semblables à la coqueluche. L'emploi à grande échelle du vaccin anticoquelucheux acellulaire semble favoriser les infections par des bacilles paracoquelucheux.

Le vaccin anticoquelucheux est toujours associé à d'autres vaccins, le plus souvent il est associé aux vaccins antitétanique et antidiphtérique.

Ce vaccin trivalent peut entraîner, en plus des réactions secondaires propres au vaccin anticoquelucheux, toutes les réactions secondaires dont nous avons déjà parlé à propos des vaccins du tétanos et de la diphtérie. Ces réactions augmentent en fréquence et en

gravité avec l'âge du vacciné. Ce vaccin peut ne pas donner de réactions lors de l'administration de la première dose mais en donner lors de l'administration de la seconde. Si une dose a donné des réactions indésirables, l'administration ultérieure d'une nouvelle dose risque de provoquer des réactions néfastes plus marquées.

Les effets secondaires rencontrés avec le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche de type acellulaire peuvent être des symptômes communs à la plupart des vaccinations : légère température (1 enfant sur 4), rougeur, gonflement et douleur au point d'injection (1 enfant sur 4), irritabilité (1 enfant sur 3), fatigue et manque d'appétit (1 enfant sur 10), vomissement (1 enfant sur 50).

Il peut y avoir des symptômes plus importants comme des pleurs inconsolables pendant 3 heures et plus (1 enfant sur 1000), des convulsions (1 enfant environ sur 14 000), une température de plus de 39°C (1 enfant environ sur 16 000).

Des réactions graves d'anaphylaxie (1 cas environ pour 1 million de doses de vaccin), des

réactions auto-immunes, un coma, une encéphalite avec dommage cérébral permanent sont également possibles après l'administration de ce vaccin.

Afin de diminuer la plupart des réactions courantes du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTP) et du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTPa), il a été proposé de donner, conjointement au vaccin, du paracétamol, un anti-douleur et fébrifuge. Ce médicament permet effectivement de diminuer la fréquence des effets secondaires bénins, mais, comme nous le verrons plus loin, le paracétamol jouerait un rôle non négligeable dans l'apparition de l'autisme, et des cas d'autisme sont en effet apparus après la vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche.

(Voir Biblio 817 ; 827 - 885)

(Voir aussi **Aluminium, Formaldéhyde, Mercure**)

(Voir également **Le Tétanos** et **La Diphtérie**, ainsi que **Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole**)

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche

ANATOXAL Di Te Per Berna (Berna/Novartis)

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent de la notice de septembre 1988.

Anatoxal Di Te Per Berna est un vaccin destiné à la prévention de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche chez les enfants âgés de 2 mois à 2 ans. L'immunisation de base comprend 3 doses administrées en intramusculaire au cours de la première année et un rappel au cours de la seconde année.

Lorsqu'on administre ce vaccin, et quoiqu'il donne très rarement naissance à des réactions anaphylactiques, il est recommandé, comme pour toute injection de protéine, d'avoir à sa disposition une solution injectable d'adrénaline à 0,1 % de manière à pouvoir réagir rapidement si une telle réaction se présentait.

Composition :

Ce vaccin renferme les toxoïdes diphtérique et tétanique formolées, purifiées et adsorbées sur de l'aluminium. Le vaccin anticoquelucheux est préparé à partir de bacilles coquelucheux tués. Chaque lot de fabrication est vérifié par un essai de protection sur l'animal. La teneur en unités internationales de protection correspond aux normes recommandées par l'OMS.

Anatoxine diphtérique	min.	30	U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	60	U.I.	(unités internationales)
Filtrat du bacille coquelucheux <i>Bordetella pertussis</i>	min.	4	U.I.	(unités internationales)
Formaldéhyde				
Aluminium (phosphate d'aluminium)		2 000	µg	
Mercure (thiomersal)	max.	50	µg	
Chlorure de sodium		4 500	µg	
Eau pour préparations injectables pour		0,5	ml	

BOOSTRIX (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 23-04-2001 et du 17-05-2005, ainsi que d'une monographie canadienne du 19 février 2008.

Boostrix est destiné à la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche chez les sujets âgés de plus de 4 ans. Il sera administré par voie intramusculaire profonde. Boostrix est un vaccin avec des composants coquelucheux acellulaires (DTPa). Il ne sera administré à la femme enceinte ou qui allaite qu'en cas de nécessité. Lors de l'injection de ce vaccin, une surveillance médicale du vacciné est recommandée. Pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin, l'accès aisé à un traitement médical approprié est également recommandé. Comme avec n'importe quel vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés.

Composition :

Anatoxine diphtérique	min. 2 U.I. (unités internationales)	ou 2,5 Lf (unités de flocculation)
Anatoxine tétanique	min. 20 U.I. (unités internationales)	ou 5 Lf (unités de flocculation)

Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :

Anatoxine coquelucheuse (PT)	8 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	8 µg
Pertactine (proteine membranaire externe de 69 kDa)	2,5 µg

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	300 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Aluminium (phosphate d'aluminium)	200 µg	d'Al ⁺⁺⁺

Formaldéhyde

Glutaraldéhyde

2-phénoxyéthanol

Polysorbate 80 (E433)

Chlorure de sodium

Glycine (acide aminé) (E 640)

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

COMBIVAX (SmithKline Beecham Biologicals)

Les renseignements ci-après, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 17-02-1995.

Combivax est un vaccin destiné à prévenir la diphtérie, le tétanos et la coqueluche chez les nourrissons. Le schéma de vaccination comprend 3 injections intramusculaires profondes au cours de la première année et une 4^{ème} injection vers l'âge de 13 mois.

Le bébé vacciné devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Il est recommandé au vaccinateur d'avoir à sa disposition une solution injectable d'adrénaline à 0,1% au cas où un éventuel choc anaphylactique surviendrait après vaccination.

Composition :

*Les anatoxines diphtérique et tétanique sont produites en traitant par le formaldéhyde des filtrats de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*.*

*Les bacilles coquelucheux (*Bordetella pertussis*) sont tués par la chaleur.*

Anatoxine diphtérique	min. 30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 60 U.I. (unités internationales)
Bacilles de la coqueluche, <i>Bordetella pertussis</i>	min. 4 U.I. (unités internationales)

Formaldéhyde

Aluminium (phosphate d'aluminium)	750 µg
-----------------------------------	--------

Aluminium (algeldratum) (hydroxyde d'aluminium)	750 µg
-------------------------------------------------	--------

Mercure (timerfonate)	25 µg
-----------------------	-------

Eau pour préparations injectables pour faire	0,5 ml
----------------------------------------------	--------

INFANRIX (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 01-03-1996 et du 28-10-1998, ainsi que d'une monographie de juillet 2009 destinée aux Etats-Unis.

Infanrix est un vaccin Diphtérie- Tétanos-Coqueluche (DTPa). Il est destiné aux enfants de 6 semaines à 7 ans. L'immunisation complète comprend 3 doses au cours de la première année et 2 rappels par la suite, l'un vers 15 mois et l'autre vers 5 ans. Le vaccin est administré par voie intramusculaire profonde.

L'administration de ce vaccin pourrait déclencher des réactions allergiques ou un choc anaphylactique. Il est donc recommandé d'assurer une surveillance médicale du vacciné après la vaccination et d'avoir un accès aisé à un traitement médical approprié, comme une solution injectable d'adrénaline, pour pouvoir faire face à ces éventuelles réactions.

Composition :

Infanrix contient les anatoxines diphtérique et tétanique, et trois antigènes purifiés du bacille de la coqueluche : l'anatoxine coquelucheuse (PT), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine ou protéine de la membrane externe de 69 kilodalton (unité de poids des molécules en biochimie).

La toxine diphtérique est produite par la culture du bacille diphtérique, *Corynebacterium diphtheriae*, dans le milieu de Fenton contenant de l'extrait bovin. La toxine tétanique est produite par la culture du bacille tétanique, *Clostridium tetani*, dans un milieu Latham modifié, dérivé de caséine d'origine bovine. Ces deux toxines sont détoxifiées avec le formaldéhyde, concentrées par ultrafiltration et purifiées par précipitation, dialyse et filtration stérile.

Les antigènes acellulaires de la coqueluche (PT, FHA et Pertactine), sont isolés de *Bordetella pertussis*, bacille de la coqueluche cultivé dans le milieu liquide modifié de Stainer-Scholte. La PT et la FHA sont isolées de ce milieu de fermentation. La pertactine est extraite par floculation des cellules traitées par la chaleur. La PT est détoxifiée par le glutaraldéhyde et le formaldéhyde. La FHA et la pertactine sont traitées par le formaldéhyde.

Les anatoxines diphtérique et tétanique ainsi que les antigènes PT, FHA et pertactine de la coqueluche sont adsorbés individuellement sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Le vaccin contient du 2-phénoxyéthanol comme agent de conservation. Du sérum physiologique est ajouté aux constituants du vaccin afin d'obtenir la quantité souhaitée de liquide.

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	40 U.I. (unités internationales)

Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :

Anatoxine pertussis (PT)	25 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	25 µg
Pertactine (protéine membranaire externe de 69 kDa)	8 µg

Aluminium (hydroxyde d'Aluminium)	max.	625 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde	max.	100 µg	
Polysorbate 80 (Tween 80) (E 433)	max.	100 µg	
2-phénoxyéthanol		2 500 µg	
Chlorure de sodium		4 500 µg	
Eau pour préparations injectables pour faire		0,5 ml	

Les vaccins présentés en flacons ne contiennent pas de latex. Par contre les seringues prêtes à l'emploi ont un piston et un embout contenant du **latex** (caoutchouc naturel). Les personnes allergiques au latex peuvent avoir de sérieuses réactions lors de l'administration du vaccin présenté dans des seringues prêtes à l'emploi.

TRIACELLUVAX (Chiron)

Vaccin Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTPa).
Ce vaccin a été retiré du marché en 2002.

TRIAMER (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 27-06-1994 et de la notice de juin 2001.

Triamer est un vaccin destiné à protéger les nourrissons contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (vaccin DTP). Il s'injecte par voie intramusculaire. Le schéma de vaccination de

base comprend 3 doses au cours de la première année et une dose de rappel vers l'âge de 1 an.

Le vaccin liquide injectable est présenté en seringue prête à l'emploi.

Ce vaccin est contre-indiqué chez les enfants qui ont souffert de convulsions, d'épilepsie ou d'autres troubles neurologiques ainsi que chez ceux qui sont hypersensibles à l'un des composants du vaccin.

L'enfant vacciné devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après vaccination. Quoique des réactions anaphylactiques soient exceptionnelles, il convient que le vaccinateur dispose de corticoïdes injectables et d'une solution injectable d'adrénaline à 0,1 % pour parer à cette éventualité.

Composition :

La toxine diphtérique provient de la culture de la souche Utrecht de *Corynebacterium diphtheriae*.

La toxine tétanique provient de la culture de la souche Harvard de *Clostridium tetani*.

La toxine diphtérique et la toxine tétanique sont formolées, purifiées par précipitation au sulfate d'ammonium et adsorbées sur de l'hydroxyde d'aluminium.

La suspension de *Bordetella pertussis* est préparée à partir de la souche Massachusetts et inactivée par la chaleur.

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	60 U.I.	(unités internationales)
Suspension de bacilles de la coqueluche, <i>Bordetella pertussis</i>	min.	4 U.I.	(unités internationales)

Aluminium (*algeldratum*) (hydroxyde d'aluminium)

Formaldéhyde

Chlorure de sodium

Mercure (*thiomersal*) max. 50 µg

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b

INFANRIX-HIB (SmithKline Beecham Biologicals S.A.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 15-07-1998.

Infanrix-Hib est un vaccin destiné à protéger les enfants contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae* type b. Le type b de l'*haemophilus influenzae* est responsable de certaines méningites.

L'*Infanrix-Hib* est composé de deux flacons, l'un avec une poudre séchée et l'autre avec un solvant. Les deux flacons sont à mélanger juste avant l'emploi. L'injection se fait en intramusculaire. Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Une bonne pratique clinique consiste à faire précéder la vaccination d'une étude des antécédents médicaux (en particulier en ce qui concerne une vaccination antérieure et la survenue éventuelle de réactions indésirables), ainsi que d'un examen clinique de la personne à vacciner.

Une éventuelle réaction anaphylactique peut survenir après l'administration de ce vaccin, comme après l'administration de tout vaccin injectable. C'est pourquoi le vacciné doit rester sous surveillance médicale pendant 30 minutes après la vaccination. Un traitement médical approprié devra être immédiatement instauré dans le cas, rare, de réaction anaphylactique. En cas de réaction anaphylactique grave, l'injection d'adrénaline à 0,1% constitue le traitement de choix.

Composition du lyophilisat (de la poudre séchée) :

<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	10 µg
Conjugué à la protéine tétanique	30 µg
Lactose (sucre)	

Composition du solvant : c'est le vaccin *Infanrix* :

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
-----------------------	------	---------	--------------------------

Anatoxine tétanique	min.	40 U.I. (unités internationales)
Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, <i>Bordetella pertussis</i> :		
Anatoxine pertussis (PT)		25 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)		25 µg
Pertactine (protéine membranaire externe de 69 kDa)		8 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)		500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde		
Polysorbate 80 (Tween 80) (E 433)		
2-phénoxyéthanol		2 500 µg
Chlorure de sodium		4 500 µg
Eau pour préparations injectables pour faire		0,5 ml

TTRACT-HIB (Pasteur Mérieux MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices d'avril 1996 et d'octobre 1998.

Ttract-Hib est un vaccin destiné à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et les infections à Haemophilus influenzae type b.

Il est composé de deux flacons, l'un avec une poudre séchée et l'autre avec un solvant. Les deux flacons sont à mélanger juste avant l'emploi. L'injection se fait en intramusculaire dès l'âge de 3 mois. La vaccination de base comporte 3 injections de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle. Une injection de rappel sera faite vers l'âge de 13 mois.

L'enfant vacciné devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après vaccination. Quoique des réactions anaphylactiques soient exceptionnelles après injection de ce vaccin, il convient que le vaccinateur dispose de corticoïdes injectables et d'une solution injectable d'adrénaline à 0,1 % pour parer à cette éventualité.

Composition du lyophilisat (de la poudre séchée): c'est le vaccin Act-Hib (Voir aussi ACT-HIB)

Haemophilus influenzae type b polysaccharide	10 µg
Conjugué à la protéine tétanique	
Trometamol (Tris) (alcalinisant)	
Sucrosum (sucre ordinaire)	

Composition du solvant : c'est le vaccin Triamer (Voir aussi TRIAMER)

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	60 U.I. (unités internationales)
Suspension du bacille la coqueluche, <i>Bordetella pertussis</i>	min.	4 U.I. (unités internationales)
Aluminium (algeldratum) (hydroxyde d'aluminium)		
Mercure (thiomersal)	max.	50 µg
Phosphate disodique		
Phosphate monopotassique		
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio

BOOSTRIX POLIO (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 31-01-2005.

Boostrix Polio est un vaccin destiné à effectuer une vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets âgés de plus de 4 ans. Il s'administre par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras, en une dose unique.

L'emploi de Boostrix Polio n'est pas recommandé chez la femme enceinte et est à éviter durant la période d'allaitement.

Comme après toute vaccination faite avec un vaccin injectable, il est recommandé d'assurer une surveillance du sujet vacciné après la vaccination pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique et de toujours disposer, en prévision de cette éventualité, d'un traitement adéquat.

Composition :

Anatoxine diphtérique	min. 2 U.I. (unités internationales)	ou 2,5 Lf (unités de flocculation)
Anatoxine tétanique	min. 20 U.I. (unités internationales)	ou 5 Lf (unités de flocculation)

Antigènes de *Bordetella pertussis*, bacille de la coqueluche :

Anatoxine coquelucheuse (PT)	8 µg
Hemagglutine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	8 µg
Pertactine (Protein.Membran. Ext. de 69 kDa)	2,5 µg

Virus poliomyélitique inactivé :

Type 1 Souche Mahoney	40 U de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett	32 U de l'Antigène D

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**, inactivés par le formaldéhyde et purifiés.

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	300 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Aluminium (phosphate d'aluminium)	200 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Milieu 199 contenant des acides aminés (dont la glycine – E 640), des sels minéraux et d'autres substances		
Formaldéhyde		
Glutaraldéhyde		
2-phénoxyéthanol		
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)		
Néomycine (antibiotique)		Traces
Polymyxine (antibiotique)		Traces
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

INFANRIX-IPV (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 13-03-2000.

Infanrix-IPV est un vaccin destiné à protéger l'enfant contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Il n'est donc pas destiné à l'adulte. Le vaccin s'administre par voie intramusculaire

Avant la vaccination, il est recommandé de s'enquérir du passé médical de l'enfant, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables éventuels survenus au cours des vaccinations antérieures, et de procéder à un examen clinique.

Une éventuelle réaction anaphylactique peut survenir après l'administration de ce vaccin, comme après l'administration de tout vaccin injectable. C'est pourquoi il est recommandé de garder l'enfant sous surveillance médicale pendant une demi-heure après la vaccination. Un traitement médical approprié devra être immédiatement instauré dans le cas, rare, de réaction anaphylactique. En cas de réaction anaphylactique grave, l'injection d'adrénaline à 0,1% constitue le traitement de choix

Composition :

Les toxines diphtérique et tétanique, obtenues à partir de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*, sont détoxifiées et purifiées. Les composants du vaccin anticoquelucheux, PT, FHA et pertactine, sont extraits de cultures de bacilles coquelucheux, *Bordetella pertussis*, purifiés et traités au formaldéhyde. La toxine pertussique PT est détoxifiée de manière irréversible.

L'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et les composants du vaccin anticoquelucheux sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**, inactivés par le formaldéhyde et purifiés.

Le mélange des trois types de poliovirus est ajouté à la suspension déjà réalisée.

Le produit final est mélangé avec du sérum physiologique et additionné de 2-phénoxyéthanol comme conservateur.

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)

Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :

Anatoxine pertussis (PT)	25 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	25 µg
Pertactine (protéine membranaire externe de 69 kDa)	8 µg

Poliovirus inactivés

Type 1 Souche Mahoney	40 U de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett	32 U de l'Antigène D

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	500 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde		
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)		
2-phénoxyéthanol (conservateur)	2 500 µg	
Néomycine (antibiotique)	Traces	
Polymyxine (antibiotique)	Traces	
Chlorure de sodium	4 500 µg	
Eau pour préparations injectables pour faire	0,5 ml	

REPEVAX (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice allemande de décembre 2003.

Repevax est un vaccin destiné à protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Il se présente sous forme d'une suspension qui doit être injectée par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du bras.

Repevax n'est pas indiqué durant la grossesse ni durant la période d'allaitement.

Lors de l'administration de ce vaccin, comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le vacciné et d'avoir sous la main les traitements appropriés pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique.

Composition :

Anatoxine diphtérique purifiée	min.	2 U.I.	(unités internationales)	ou	2 Lf	(unités de flocculation)
Anatoxine tétanique purifiée	min.	20 U.I.	(unités internationales)	ou	5 Lf	(unités de flocculation)

Antigènes de *Bordetella pertussis*, bacille de la coqueluche :

Anatoxine pertussis (PT)	2,5 µg
Hémagglutinine Filament. Pertussis (FHA)	5 µg
Fimbrial agglutinogènes 2+3 (FIM)	5 µg
Pertactine (PRN)	3 µg

Poliovirus inactivés

Type 1 Souche Mahoney	40 U de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett	32 U de l'Antigène D

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**.

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	330 µg	d'Al ⁺⁺⁺
-----------------------------------	--------	---------------------

Formaldéhyde
 2-phénoxyéthanol
 Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant) Néomycine (antibiotique)
 Néomycine (antibiotique)
 Polymyxine B (antibiotique)
 Streptomycine (antibiotique)
 Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

TETRACOQ (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice française du 08-06-1998 et d'une notice estonienne d'août 2003.

Tetracoq est un vaccin destiné à protéger les nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. L'immunisation de base comprend 3 injections intramusculaires et une injection de rappel 1 an après la troisième injection.

L'enfant vacciné devrait rester 30 minutes sous surveillance après vaccination. Quoique des réactions anaphylactiques soient exceptionnelles après l'administration de ce vaccin, il convient que le vaccinateur dispose toujours d'une solution d'adrénaline à 0,1% pour parer à cette éventualité.

Composition :

Anatoxine diphtérique	min. 30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 60 U.I. (unités internationales)
Suspension de bacilles de la coqueluche, <i>Bordetella pertussis</i>	min. 4 U.I. (unités internationales)
<i>Virus inactivés de la polio</i>	
Type 1 Souche Mahoney	40 U de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett	32 U de l'Antigène D

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe.**

2-phénoxyéthanol	max.	5	µl
Formaldéhyde		12,5	µg
Aluminium (algedratum) (hydroxyde d'aluminium)		650	µg d'Al ⁺⁺⁺
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)		25	µg
Néomycine (antibiotique)			
Polymyxine B (antibiotique)			
Streptomycine (antibiotique)			
Milieu 199 Hanks (comprenant acides aminés, minéraux, vitamines)			
Chlorure de sodium			
Eau pour préparations injectables pour faire			0,5 ml

TETRAVAC (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 03-11-1998 et du 08-11-2005.

Tetravac est un vaccin destiné à protéger les enfants contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite.

L'immunisation de l'enfant comporte 3 doses au cours de la première année et une quatrième dose au cours de la seconde année. Le vaccin s'injecte en intramusculaire.

Comme lors de toute vaccination, un traitement médical approprié doit être disponible pour pouvoir faire face immédiatement à une réaction anaphylactique survenant après l'injection de ce vaccin.

Composition :

Les toxines diphtérique et tétanique obtenues à partir de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et *Clostridium tetani* sont détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées.

Les composants coquelucheux acellulaires (PT et FHA) sont extraits d'une culture de *Bordetella pertussis* puis purifiés séparément. La toxine coquelucheuse (PT) est détoxifiée par le glutaraldéhyde et devient alors l'anatoxine (PTxd).

Le vaccin polio est obtenu par multiplication des virus polio 1,2,3 sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Ces virus sont inactivés par le formaldéhyde puis purifiés.

Anatoxine diphtérique	min. 30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 40 U.I. (unités internationales)

Antigènes de *Bordetella pertussis*, bacille de la coqueluche :

Anatoxine coquelucheuse (PTxd)	25 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	25 µg

Virus polio type 1 souche Mahoney	Antigène D	40 unités
Virus polio type 2 souche MEF-1	Antigène D	8 unités
Virus polio type 3 souche Saukett	Antigène D	32 unités

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	300 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde	12,5 µg	
2-phénoxyéthanol	2,5 µl.	
Milieu 199	(comprenant acides aminés, minéraux, vitamines)	
Glutaraldéhyde	traces non dosables	
Mercure	(thiomersal)	
Néomycine	(antibiotique)	traces non dosables
Streptomycine	(antibiotique)	traces non dosables
Polymyxine B	(antibiotique)	traces non dosables
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Hépatite B

INFANRIX HepB (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 30-07-1997.

Ce vaccin a été retiré du marché européen le 04-08-2005.

Les données ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 30-07-1997.

Ce vaccin contient comme agents immunisants les anatoxines diphtérique et tétanique, les composants acellulaires de la coqueluche et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. Il est indiqué chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois. Il s'administre par voie intramusculaire.

La vaccination doit être effectuée après un examen clinique de l'enfant à vacciner et après consultation de son dossier médical, afin, notamment, de connaître les vaccinations antérieures effectuées et les effets indésirables qui ont pu survenir suite à celles-ci.

Lors de l'administration de ce vaccin, comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le vacciné et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique.

Composition :

Les toxines diphtérique et tétanique, obtenues à partir de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*, sont détoxifiées et purifiées. Les composants du vaccin anticoquelucheux, PT, FHA et pertactine, sont extraits de cultures de bacilles coquelucheux, *Bordetella pertussis*, purifiés et traités au formaldéhyde. La toxine pertussique PT est détoxifiée de manière irréversible.

L'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et les composants du vaccin anticoquelucheux sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

L'Antigène de surface du virus de l'hépatite B est produit par des **cultures de cellules de levures génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)**. Cet antigène est ensuite adsorbé sur le phosphate d'aluminium.

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)

Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :

Anatoxine pertussis (PT)	25 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	25 µg
Pertactine (proteine membranaire externe de 69 kDa)	8 µg

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)

Antigène de surface du virus de l'hépatite B 10 µg

Aluminium (phosphate d'aluminium)

Formaldéhyde

Polysorbate 20 (E 432) (émulsifiant)

Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)

2-phénoxyéthanol

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour faire 0,5 ml

TRITANRIX HepB (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 19-07-1996.

Les données concernant ce vaccin sont reprises de l'EPAR du 10-02-2009 (voir site de l'EMA).

Ce vaccin contient comme agents immunisants les anatoxines diphtérique et tétanique, le bacille inactivé de la coqueluche et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. Il est administré par voie intramusculaire profonde chez les enfants à partir de l'âge de 6 semaines. Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Comme après toute vaccination faite avec un vaccin injectable, il est conseillé de garder le sujet vacciné sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination et, dans le cas où surviendrait une réaction anaphylactique, de le traiter de façon adéquate.

Composition :

*Les anatoxines diphtérique et tétanique sont obtenues à partir de toxines provenant de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*. Elles sont inactivées par le formaldéhyde selon une technique courante. Elles sont adsorbées sur de l'oxyde d'aluminium hydraté.*

*Le composant coquelucheux est obtenu par inactivation par la chaleur de cultures de bactéries de *Bordetella pertussis*. Il est adsorbé sur du phosphate d'aluminium.*

*L'antigène de surface du virus hépatite B (AgHBs) est produit **par culture de cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)** portant le gène codant (responsable) pour le principal antigène de surface du virus. Cet AgHBs fabriqué par ces cellules de levures est purifié au cours de plusieurs étapes physico-chimiques. En l'absence de traitement chimique, l'AgBs s'assemble spontanément en particules sphériques de 20 nm de diamètre en moyenne. Ces particules contiennent le polypeptide AgBs non glycolysé, et une matrice lipidique formée principalement de phospholipides. Des tests poussés ont démontré que ces particules présentaient les propriétés caractéristiques de l'AgHBs naturel.*

Anatoxine diphtérique min. 30 U.I. (unités internationales)

Anatoxine tétanique min. 40 U.I. (unités internationales)

Formaldéhyde

Aluminium (oxyde d'aluminium hydraté) 260 µg d'Al⁺⁺⁺

Bordetella pertussis min. 4 U.I. (unité internationale)

Aluminium (phosphate d'aluminium) 370 µg d'Al⁺⁺⁺

Antigène de surface de l'hépatite B 10 µg

Mercure (thiomersal)

Aluminium (**quantité totale** par dose) 630 µg d'Al⁺⁺⁺

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour faire 0,5 ml

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio

INFANRIX-IPV- HIB (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 15-07-1998.

Ce vaccin contient comme agents immunisants les anatoxines diphtérique et tétanique, les composants acellulaires de la coqueluche, l'antigène de l'haemophilus influenzae type b et les antigènes des 3 types de poliovirus. Ce vaccin est injecté en intramusculaire. Il est destiné aux enfants à partir de l'âge de 2 mois. Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Avant la vaccination, il est recommandé de procéder à un examen clinique de l'enfant à vacciner et de s'enquérir de son passé médical, particulièrement en ce qui concerne les effets indésirables éventuels survenus au cours des vaccinations antérieures.

Une éventuelle réaction anaphylactique peut survenir après l'administration de ce vaccin, comme après l'administration de tout vaccin injectable. C'est pourquoi on recommande de garder l'enfant sous surveillance médicale pendant une demi-heure après la vaccination. Un traitement médical approprié devra être immédiatement instauré dans le cas, rare, de réaction anaphylactique. En cas de réaction anaphylactique grave, l'injection d'une solution d'adrénaline à 0,1% constitue le traitement de choix

Composition du lyophilisat :

Haemophilus influenzae type b polysaccharid. (polyribosyl-ribitol-phosphate, polysaccharide capsulaire)	10 mg
conjugué par une liaison chimique (covalente) à la toxine tétanique	30 µg
Lactose (sucre)	

Composition du solvant = Infanrix-IPV :

Les toxines diphtérique et tétanique, obtenues à partir de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*, sont détoxifiées et purifiées. Les composants du vaccin anticoquelucheux, PT, FHA et pertactine, sont extraits de cultures de bacilles coquelucheux, *Bordetella pertussis*, purifiés et traités au formaldéhyde. La toxine pertussique PT est détoxifiée de manière irréversible.

L'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et les composants du vaccin anticoquelucheux sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**, inactivés par le formaldéhyde et purifiés.

Le mélange des trois types de poliovirus est ajouté à la suspension déjà réalisée.

Le produit final est mélangé à du sérum physiologique et additionné de 2-phénoxyéthanol comme conservateur.

Anatoxine diphtérique	min. 30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 40 U.I. (unités internationales)

Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :

Anatoxine pertussis (PT)	25 µg
Hémagglutinine Filamenteuse coquelucheuse (FHA)	25 µg
Pertactine (protéine membranaire externe de 69 kDa)	8 µg

Poliovirus inactivés

Type 1 Souche Mahoney	40 U de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett	32 U de l'Antigène D

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	500 µg d'Al ⁺⁺⁺
2-phénoxyéthanol	2 500 µg
Néomycine (antibiotique)	traces
Polymyxine (antibiotique)	traces
Chlorure de sodium	4 500 µg
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

PENTACOQ (Aventis Pasteur MSD)

La commercialisation du Pentacoq a été arrêtée le 22 décembre 2005

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des sites suivants : www.therapeutique.info, www.vidal.fr, et sante-az.aufeminin.com.

Pentacoq est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ainsi que la méningite et les infections causées par l'haemophilus influenzae type b. Il s'administre par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Comme toute vaccination pratiquée avec un vaccin injectable, la vaccination faite avec ce vaccin est susceptible d'induire une réaction anaphylactique immédiate. Il est donc recommandé, lors de la vaccination avec Pentacoq, de disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette réaction.

Composition :

Polyoside de la capsule d'Haemophilus influenzae type b	10	µg
Trometamol (alcalinisant)		
Saccharose (sucre ordinaire)	42,5	mg
Anatoxine diphtérique	min. 30	U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 30	U.I. (unités internationales)
Suspension de bacilles de la coqueluche, Bordetella pertussis	min. 4	U.I. (unités internationales)
Virus de la polio, type 1 (souche Mahoney)		
type 2 (souche MEF-1)		
type 3 (souche Saukett)		

*Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Ils sont inactivés par le formaldéhyde.*

2-phénoxyéthanol	2,5	µl
Formaldéhyde	12,5	µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	650	µg d'Al ⁺⁺⁺
Polysorbate 80 (E 433)	25	mg
Néomycine (antibiotique)		
Polymyxine B (antibiotique)		
Streptomycine (antibiotique)		
Milieu 199 Hanks		
Acide chlorhydrique (E507) (acidifiant)		
Eau pour préparations injectables pour	0,5	ml

PENTACT-HIB (Aventis Pasteur MSD)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site www.farmaciasahumada.cl.

Pentact-Hib est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ainsi que la méningite et les infections causées par l'haemophilus influenzae type b.

Composition :

Polyoside de la capsule d'Haemophilus influenzae type b	10	µg
Trometamol (alcalinisant)	600	µg
Saccharose (sucre ordinaire)	42,5	mg
Anatoxine diphtérique	min. 30	U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min. 60	U.I. (unités internationales)
Suspension de bacilles de la coqueluche, Bordetella pertussis	min. 4	U.I. (unités internationales)
Virus de la polio, type 1 (souche Mahoney)		
type 2 (souche MEF-1)		
type 3 (souche Saukett)		

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Ils sont inactivés par le formaldéhyde.

2-phénoxyéthanol	max.	5	µl	
Formaldéhyde	max.	100	µg	
Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	max.	1 250	µg	d'Al ⁺⁺⁺
Eau pour préparations injectables pour			0,5 ml	

PENTAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont reprises d'une monographie belge du 19-01-2003.

Pentavac est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ainsi que la méningite et les infections causées par l'haemophilus influenzae type b. Il est destiné aux enfants à partir de l'âge de 2 mois. La primovaccination comporte 3 doses données au cours de la première année à 1 à 2 mois d'intervalle. Une quatrième dose, de rappel, est préconisée au cours de la seconde année.

Il est recommandé au vaccinateur de disposer d'un traitement médical approprié, immédiatement utilisable, pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique après l'injection de ce vaccin .

Composition :

Haemophilus influenzae type b polysaccharide (polyribosyl-ribitol-phosphate, polysaccharide capsulaire) conjugué à la toxine tétanique		10 µg	
		30 µg	
Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	40 U.I.	(unités internationales)
Antigènes de Bordetella pertussis, bacille de la coqueluche :			
Toxine pertussique (PTxd)		25 µg	
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)		25 µg	
Antigènes des poliovirus :			
Virus de la polio Type 1 Souche Mahoney		40 U	de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1		8 U	de l'Antigène D
Type 3 Souche Saukett		32 U	de l'Antigène D

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Ils sont inactivés par le formaldéhyde.

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	300 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde	12,5 µg	
2-phénoxyéthanol	2,5 µl.	
Trometamol (alcalinisant)	600 µg	
Glutaraldéhyde		
Néomycine (antibiotique)		
Polymyxine B (antibiotique)		
Streptomycine (antibiotique)		
Saccharose (sucre ordinaire)	42,5 mg.	
Medium 199 de Hanks sans rouge de phénol (indicateur de pH)		
Hydroxyde de sodium (E 524) et / ou acide acétique (E260) (pour ajustement du pH)		
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	

Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Polio-Hépatite B

INFANRIX PENTA (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 23 octobre 2000. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 26 novembre 2008 et du 11 juillet 2011.

Infanrix Penta est un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio et l'hépatite B. Il est indiqué pour la primo-vaccination des nourrissons et ne convient plus aux enfants âgés de plus de 36 mois.

La vaccination doit être précédée d'un examen clinique de la personne à vacciner ainsi que d'une recherche des antécédents médicaux, notamment pour connaître les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir à la suite d'une vaccination.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le vacciné après l'administration de ce vaccin et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés.

Composition :

*Les anatoxines diphtériques et tétaniques sont obtenues à partir de toxines provenant de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et de *Clostridium tetani*. Elles sont détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées et adsorbées sur de l'oxyde d'aluminium hydraté.*

*Les antigènes coquelucheux sont obtenus par extraction et purification de cultures de *Bordetella pertussis*, suivi d'une détoxification irréversible de la toxine pertussique par le glutaraldéhyde et le formaldéhyde, et d'un traitement de l'hémagglutinine filamenteuse et de la pertactine par le formaldéhyde.*

*L'Antigène de surface du virus de l'hépatite B est produit par des **cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) génétiquement modifiées (technique de l'ADN recombinant)**. Cet antigène est purifié puis adsorbé sur du phosphate d'aluminium.*

*Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Les poliovirus sont purifiés et inactivés par le formaldéhyde.*

Anatoxine diphtérique	minimum	30 U.I.	(unités internationales)
Anatoxine tétanique	minimum	40 U.I.	(unités internationales)

*Antigènes acellulaires du bacille de la coqueluche, *Bordetella pertussis* :*

Anatoxine pertussique	25 µg
Hémagglutinine filamenteuse	25 µg
Pertactine	8 µg

Antigène de surface de l'hépatite B (HBs-Ag) 10 µg

Virus poliomyélitique inactivé

Type 1 Souche Mahoney	40 U	de l'Ag D
Type 2 Souche MEF-1	8 U	de l'Ag D
Type 3 Souche Saukett	32 U	de l'Ag D

Aluminium (oxyde d'aluminium hydraté - Al(OH) ₃)	500 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Aluminium (phosphate d'aluminium - AlPO ₄)	200 µg	d'Al ⁺⁺⁺
Aluminium (quantité totale par dose)	700 µg	d'Al⁺⁺⁺

Formaldéhyde

Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines

Sulfate de Néomycine (antibiotique) traces

Sulfate de Polymyxine (antibiotique) traces

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins

Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Hépatite B

QUINTANRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de Quintanrix date du 17-02-2005. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) signale que ce médicament n'est plus autorisé sur le marché européen depuis le 28-08-2008.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR (site de l'EMA) d'avril 2008.

Quintanrix se présente sous forme d'une poudre et d'une suspension. La poudre est le composant lyophilisé d'Haemophilus influenzae type b (Hib). La suspension reprend les composants diphtérique, tétanique, hépatite B et coquelucheux à germes entiers.

Composition :

Les anatoxines diphtérique et tétanique sont obtenues à partir de toxines provenant de cultures de Corynebacterium diphtheriae et de Clostridium tetani inactivées par le formaldéhyde selon une technique courante. Elles sont adsorbées sur de l'oxyde d'aluminium hydraté.

Le composant coquelucheux est obtenu par des cultures du bacille Bordetella pertussis. Ces bacilles sont ensuite inactivés par la chaleur et adsorbés sur du phosphate d'aluminium.

*L'antigène de surface du virus hépatite B (AgHBs) est obtenu **par culture de cellules de levure génétiquement modifiées (Saccharomyces cerevisiae)** portant le gène responsable du principal antigène de surface du virus. Cet antigène de surface, AgHBs, produit par ces cellules de levures est purifié au cours de plusieurs étapes physico-chimiques. En l'absence de traitement chimique, l'AgBs s'assemble spontanément en particules sphériques de 20 nm de diamètre en moyenne. Ces particules contiennent le polypeptide AgBs non glycolysé, et une matrice lipidique formée principalement de phospholipides. Des tests poussés ont démontré que ces particules présentaient les propriétés caractéristiques de l'AgHBs naturel.*

Après reconstitution 1 dose de 0,5 ml contient :

Anatoxine diphtérique	min.	30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	min.	60 U.I. (unités internationales)
Formaldéhyde		
Aluminium (oxyde d'aluminium hydraté)		260 µg d'Al ⁺⁺⁺
Bacille de la coqueluche Bordetella pertussis	min.	4 U.I. (unités internationales)
Aluminium (phosphate d'aluminium)		400 µg d'Al ⁺⁺⁺
Antigène de surface de l'hépatite B		10 µg
Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (phosphate de polyribosylribitol)		2,5 µg
conjugué à l'anatoxine tétanique		5 - 10 µg
Lactose (sucre)		
Mercure (thiomersal)		
Aluminium (quantité totale par dose)		660 µg d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables	pour	0,5 ml

Vaccins

Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B

HEXAVAC (Aventis Pasteur MSD SNC)

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré l'autorisation de mise sur le marché européen d'Hexavac le 23 octobre 2000 mais l'a suspendue le 20 septembre 2005 parce que ce vaccin ne faisait pas produire par l'organisme suffisamment d'anticorps contre l'hépatite B.

Les notices de 2001 et 2004 signalent dans ce vaccin la présence de polysorbate 20, de polysorbate 80, et de 2-phénoxyéthanol. Les dossiers EPAR de l'EMA de 2008 et 2011 ne mentionnent plus ces trois produits.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice belge de décembre 2001, d'une monographie du produit reprise en 2004 dans le Compendium Suisse des Médicaments, et des dossiers EPAR de l'EMA du 26-10-2008 et du 05-07-2011.

Infanrix Hexa est un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'hépatite B ainsi que la méningite et les infections causées par l'Haemophilus influenzae type b.

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire profonde. La vaccination de base chez les enfants comprend 3 injections au cours de la première année et un rappel au cours de la seconde année.

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes et ne doit donc pas être injecté à une femme enceinte, ni à une femme qui allaite.

La vaccination doit être précédée d'un examen clinique de la personne à vacciner ainsi que d'une recherche des antécédents médicaux, notamment pour connaître les vaccinations antérieures qu'elle a reçues et les événements indésirables ayant pu survenir à la suite de l'une de ces vaccinations.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le vacciné après l'administration de ce vaccin et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face au cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les vaccinés.

Composition de la poudre lyophilisée :

Polyoside d'Haemophilus influenzae type b (phosphate de polyribosylribitol)	10 µg
Conjugué à l'anatoxine tétanique (protéine vectrice) Adsorbé sur phosphate d'aluminium	20-40 µg
Aluminium (Phosphate d'aluminium - Al PO ₄)	120 µg d'Al ⁺⁺⁺
Lactose anhydre (sucre)	12 600 µg

Composition du solvant :

Les anatoxines diphtérique et tétanique sont préparées à partir de toxines extraites de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* et *Clostridium tetani*. Elles sont détoxifiées par le formaldéhyde puis purifiées et adsorbées sur oxyde d'aluminium hydraté.

Les antigènes coquelucheux sont obtenus par extraction et purification de cultures de *Bordetella pertussis*, suivi d'une détoxification irréversible de la toxine pertussique par le glutaraldéhyde et le formaldéhyde, et d'un traitement de l'hémagglutinine filamenteuse et de la pertactine par le formaldéhyde. Ces antigènes sont ensuite adsorbés sur oxyde d'aluminium hydraté.

L'Antigène de surface du virus de l'hépatite B est produit sur des **cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)**. Il est adsorbé sur phosphate d'aluminium.

Les poliovirus sont multipliés sur **cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Les poliovirus sont purifiés et inactivés par le formaldéhyde.

Anatoxine diphtérique	minimum	30 U.I. (unités internationales)
Anatoxine tétanique	minimum	40 U.I. (unités internationales)

Antigènes de *Bordetella pertussis*, bacille de la coqueluche :

Anatoxine pertussique	25 µg
Hémagglutinine filamenteuse	25 µg
Pertactine	8 µg

Antigène de surface du virus de l'hépatite B (Hbs-Ag) 10 µg

Aluminium (phosphate d'aluminium - Al PO₄) 200 µg

Virus poliomyélitique inactivé

Type 1 Souche Mahoney	40 U	de l'Antigène D
Type 2 Souche MEF-1	8 U	de l'Antigène D

Type 3 Souche Saukett	32 U	de l'Antigène D
Chlorure de sodium	4 500	µg
2-phénoxyéthanol	2 500	µg
Aluminium (oxyde d'aluminium hydraté – Al (OH) ₃)	950	µg soit 500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Milieu 199 contenant principalement des acides aminés, des sels minéraux et des vitamines		
Polysorbate 20 (E 432) (émulsifiant)		
Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)		
Chlorure de Potassium (KCl) (E 508)		
Phosphate disodique (Na ₂ PO ₄)		
Phosphate dihydrogénique de potassium (KH ₂ PO ₄)		
Formaldéhyde		
Glycine (acide aminé) (E 640)		
Sulfate de Néomycine (antibiotique)		traces
Sulfate de Polymyxine (antibiotique)		traces
Aluminium (quantité totale par dose)	820	µg d'Al ⁺⁺⁺
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

Les MÉNINGITES et les ENCEPHALITES

La **méningite** est une inflammation des méninges, enveloppes qui entourent le cerveau et la moelle épinière. L'inflammation des méninges provoque de la fièvre, une raideur de la nuque et du dos, et peut s'accompagner de vomissements en jet. Ces vomissements ne sont pas dus à une mauvaise digestion mais à une irritation des centres nerveux qui commandent la déglutition.

Cette inflammation peut s'étendre au cerveau et causer une **encéphalite**, on parle alors de méningo-encéphalite. Mais des encéphalites peuvent se déclarer d'emblée sans passer nécessairement par le stade de méningite. Les symptômes d'encéphalite peuvent être de la somnolence, de la confusion, de l'épilepsie, des troubles sensitifs et des paralysies motrices.

Les méningites, méningo-encéphalites et encéphalites d'origine infectieuse peuvent être causées soit par des virus, ce sont les méningites aseptiques, soit par des bactéries, ce sont les méningites septiques ou purulentes.

D'après une étude grecque reprenant les cas de méningite aseptique chez les enfants en-dessous de 14 ans durant une période de 9 ans,

de janvier 1994 à décembre 2002, le taux d'incidence moyenne annuelle des méningites aseptiques était de 17/100 000. Dans la moitié des cas la cause de la maladie a pu être attribuée à un virus provenant de l'intestin. Les méningites aseptiques sont généralement bénignes et guérissent sans séquelles.

D'après une autre étude grecque effectuée chez des enfants âgés de 1 mois à 14 ans sur une période de 32 ans, de janvier 1974 à décembre 2005, le taux d'incidence moyenne annuelle des méningites bactériennes était de 16,9/100 000. Les méningites bactériennes peuvent être graves et entraîner la mort dans 3 à 13 % des cas selon le germe causal. Chez les enfants en-dessous de 14 ans, les méningites bactériennes sont causées par les méningocoques dans 63 % des cas, par les *Haemophilus influenzae* dans 18,9 % des cas et par les pneumocoques dans 14 % des cas.

Les bactéries susceptibles de causer une méningite et contre lesquelles existe un vaccin sont l'*Haemophilus influenzae* b, divers types de méningocoques et divers types de pneumocoques.

(Voir Biblio 886 - 889)

La MENINGITE à HAEMOPHILUS

Haemophilus influenzae est une bactérie qui vit spécifiquement dans le nez et la gorge des êtres humains. Elle n'engendre la plupart du temps aucun symptôme. Elle se transmet par l'air. Elle peut parfois causer des otites, des

sinusites, des conjonctivites, des pneumonies et des méningites.

La bactérie possède une capsule polysaccharidique dont il existe 6 types

sérologiques, les types a,b,c,d,e et f. Les infections les plus sévères sont dues au sérotype b, mais les infections les plus courantes sont souvent dues à des souches qu'il est impossible de faire entrer dans l'une des classes sérologiques existantes. On parle alors d'un *Haemophilus influenzae* « non-typable ». Selon une étude grecque de 1998, l'incidence annuelle des infections invasives à *Haemophilus influenzae* b chez les enfants en-dessous de 5 ans, était de 12/100 000. Parmi celles-ci, 69 % évoluaient en méningite.

Le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* b peut, comme tout vaccin, causer des réactions

secondaires : rougeur, échauffement ou gonflement au site d'injection chez 1 enfant sur 4, température au-delà de 38,5°C chez 1 enfant sur 20. Il peut aussi favoriser l'apparition d'un diabète et engendrer un accident nerveux, un choc anaphylactique et une thrombocytopenie, chute importante du nombre des plaquettes sanguines pouvant entraîner des hémorragies.

Ce vaccin est actuellement donné en combinaison avec d'autres vaccins dans des vaccins quadrivalents, pentavalents et hexavalents.

(Voir Biblio 890 - 896)
(Voir aussi **Sucres**)

Vaccins contre la Méningite à *Haemophilus* b

ACT-HIB (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 27-06-1994 et du 20-02-2006.

Act-Hib est destiné à la prévention des infections dues à l'Haemophilus influenzae type b et à ses complications méningées. Il est utilisé pour la prévention de ces maladies chez le nourrisson et l'enfant. Il s'administre par voie intramusculaire à partir de l'âge de 2 mois. L'enfant vacciné devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après l'administration du vaccin. Quoique des réactions anaphylactiques n'aient pas été rapportées après l'administration de ce vaccin, le vaccinateur doit disposer d'une solution d'adrénaline à 0,1% pour parer à cette éventualité.

Composition du lyophilisat :

<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	10 µg
Conjugué à la protéine tétanique	
Tris (Trometamol) (alcalinisant)	
Sucrosum (sucre ordinaire)	

Composition du solvant :

Chlorure de sodium	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

HIBERIX (SmithKline Beecham Biologicals)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 15-10-1998 et du 17-12-2001.

Hiberix est destiné à la prévention des infections dues à l'Haemophilus influenzae type b et à ses complications méningées, chez les enfants à partir de l'âge de 6 semaines. Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes. Il s'administre par voie intramusculaire. Le vacciné devra rester 30 minutes après la vaccination sous surveillance médicale. Un traitement approprié doit toujours être disponible pour faire face immédiatement à une éventuelle, rare, réaction anaphylactique consécutive à l'administration de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	10 µg
Conjugué à la protéine tétanique	30 µg

Le polysaccharide d'Hib (polyribosyl-ribitol-phosphate) est préparé à partir d'Hib, souche 20.752. Après activation par du bromure de cyanogène et formation d'un dérivé avec l'hydroxyde

adipique, ce polysaccharide est couplé, en présence de carbodiimide, à l'anatoxine tétanique. Après purification, il est lyophilisé en présence de lactose comme stabilisant.

Lactose (sucre)

Composition du solvant :

Chlorure de sodium	4,5 mg
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

Hib TITER (Wyeth Lederlé)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 04-05-1994, du 04-07-1997 et du 11-09-2000, ainsi que d'une monographie des Etats-Unis de janvier 2007.

Hib TITER est destiné à la prévention des infections dues à l'Haemophilus influenzae type b et à ses complications méningées chez l'enfant âgé de 2 mois à 5 ans.

Il s'administre par voie intramusculaire.

Avant d'injecter le vaccin, il convient de prendre toutes les mesures qui s'imposent afin d'éviter les effets secondaires. Il est recommandé au vaccinateur d'avoir sous la main une injection d'adrénaline à 0,1%, prête à l'emploi, afin de traiter une éventuelle réaction allergique ou anaphylactique déclenchée par ce vaccin.

Composition :

Haemophilus influenzae b oligosaccharides	10 µg
Conjugué à une anatoxine diphtérique, la protéine diphtérique CRM ₁₉₇	25 µg
Chlorure de sodium	0,9 %
Acide chlorhydrique (E 507) (pour maintien du pH)	
Hydroxyde de sodium (E 524) (pour maintien du pH)	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

HEXAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'haemophilus b et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B.

INFANRIX-HIB (Glaxo SmithKline)

Infanrix-HiB est un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'haemophilus b : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b.

INFANRIX HEXA (Glaxo SmithKline)

Vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'haemophilus b et l'hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio-Hépatite B.

INFANRIX-IPV-Hib (Glaxo SmithKline)

Ce vaccin contient comme agents immunisants les anatoxines diphtérique et tétanique, les composants acellulaires de la coqueluche, l'antigène de l'haemophilus influenzae type b et les antigènes des poliovirus type 1, type 2 et type 3 : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio.

PENTACQ (Pasteur Mérieux MSD)

Pentacoq est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les maladies provoquées par l'haemophilus influenzae type b : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio.

PENTACT-HIB (Pasteur Mérieux MSD)

Pentact-Hib est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les maladies provoquées par l'haemophilus influenzae type b : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio.

PENTAVAC (Aventis Pasteur MSD)

Pentavac est destiné à l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les maladies provoquées par l'*Haemophilus influenzae* type b : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Polio.

QUINTANRIX (Glaxo SmithKline Biologicals)

Vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la Coqueluche, l'*Haemophilus b* et l'Hépatite B : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b-Hépatite B.

TTRACT-HIB (Aventis Pasteur MSD)

Ttract-Hib est un vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'*Haemophilus b* : voir Vaccins Diphtérie-Tétanos-Coqueluche-Haemophilus b.

La MENINGITE à MENINGOCOQUE

Le **méningocoque**, *Neisseria meningitidis*, est une bactérie fragile, vivant dans le nez et la gorge d'un grand nombre de sujets. Le méningocoque est spécifiquement humain et se transmet par l'air. Chez un petit nombre d'individus, il traverse la muqueuse des voies respiratoires et arrive par le sang dans les méninges, causant la méningite à méningocoque encore appelée méningite cérébro-spinale. Cette méningite s'accompagne parfois d'une septicémie, d'un syndrome infectieux général, ou d'un purpura, une éruption hémorragique cutanée.

Les méningocoques possèdent une capsule polysaccharidique dont il existe plusieurs variétés permettant de classer ces bactéries en sérogroupes. Les groupes les plus fréquents sont les groupes A,B,C, W135 et Y , contre lesquels existent maintenant des vaccins. Mais il existe encore d'autres groupes comme, par exemple, les groupes X et Z. De nombreux autres méningocoques n'entrent pas dans ces groupes, ils sont dits «non typables» .

Les premiers vaccins contre la méningite qui ont été introduits dans le calendrier de vaccination des enfants sont les vaccins contre les méningocoques C. En Belgique le vaccin contre le méningocoque C fait partie du calendrier vaccinal des enfants depuis 2001.

En 1999, en Grèce, chez les enfants en-dessous de 14 ans, l'incidence annuelle de la méningite à méningocoques était de 10,2/100 000. Avant l'ère de la vaccination contre le méningocoque C, c'était lui qui causait, en Europe, la plupart des méningites à méningocoques. Depuis la mise en place de programmes vaccinaux incluant la vaccination contre le méningocoque C, les méningites à méningocoques B prédominent dans de nombreuses régions d'Europe. Le méningocoque B possède sur sa capsule une molécule qui ressemble à une molécule

présente sur les cellules nerveuses humaines, caractéristique qui rend ce méningocoque B plus dangereux que le méningocoque C.

Le méningocoque est une bactérie capable de mutation et, bien souvent, dans les méningites, des méningocoques non typables sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien des malades. Une étude grecque de 1993, portant sur les cas de méningite à méningocoques, a montré que chez des écoliers de 5 à 18 ans les cas de méningites à méningocoques étaient dus dans 64 % des cas à des méningocoques non typables. Chez des recrues militaires de 16 à 30 ans, les cas de méningites à méningocoques étaient dus dans 69 % des cas à des méningocoques non typables. Il n'existe pas de vaccin qui protège spécifiquement contre tous les méningocoques non typables

Les vaccins contre la méningite à méningocoques provoquent très souvent des réactions locales indésirables : rougeur, induration et douleur. Ils provoquent aussi fréquemment de la température, des maux de tête, une perte d'appétit, des nausées et des vomissements. Des réactions anaphylactiques et des syndromes nerveux comme le syndrome de Guillain-Barré, ont également été décrits comme étant des effets secondaires de ces vaccins.

Les vaccins MENINGITEC, MENINVACT, MENBVAC, MENJUGATE, MeNZB et NEISVAC-C contiennent de l'aluminium. Il est assez étonnant de voir que, pour prévenir une maladie qui atteint les méninges et le cerveau, soient proposés des vaccins contenant de l'aluminium, un métal qui, comme nous l'avons vu, est toxique pour le système nerveux et est donc susceptible de fragiliser le cerveau.

(Voir Biblio 897 - 908)

(Voir aussi **Aluminium** , **Latex** et **Sucres**)

Vaccins contre la Méningite à méningocoque

MENACTRA (Fabriqué par **Sanofi Pasteur Inc. USA**, distribué par **Sanofi Pasteur limited, Canada**)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la monographie canadienne de septembre 2008.

Menactra sert à prévenir la méningite provoquée par les méningocoques de types A,C, W₁₃₅ et Y. Ce vaccin se présente sous forme d'une solution pour injection intramusculaire. Il est destiné aux personnes âgées de 2 à 55 ans.

Etant donné qu'il n'existe aucune donnée sur l'emploi de ce vaccin chez la femme enceinte, Menactra ne doit être administré à une femme enceinte que lorsque cela est clairement nécessaire. On ignore si les substances actives contenues dans ce vaccin sont excrétées dans le lait maternel. L'effet sur les nouveaux-nés allaités de l'administration de ce vaccin à leur mère n'a pas fait l'objet d'études. Les risques et les effets bénéfiques de la vaccination doivent être évalués avant de prendre la décision de vacciner une femme qui allaite.

Le vaccin ne sera pas administré aux personnes ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré.

Afin de pouvoir immédiatement traiter une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë qui surviendrait après l'administration de ce vaccin, une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres produits appropriés seront gardés à portée de la main. Les prestataires de soins de santé qui vaccinent doivent bien connaître les recommandations actuelles concernant le traitement initial de l'anaphylaxie en milieu extrahospitalier, et notamment le traitement visant à assurer le bon fonctionnement des voies respiratoires.

Composition :

Polysaccharides de *Neisseriae meningitidis*

Sérogroupe A	4 µg
Sérogroupe C	4 µg
Sérogroupe W ₁₃₅	4 µg
Sérogroupe Y	4 µg

Ces polysaccharides sont conjugués chacun à un support protéique d'anatoxine diphtérique

Support protéique d'anatoxine diphtérique	48 µg
Chlorure de sodium	4,25 mg
Phosphate monoacide de sodium anhydre (phosphate 10 milliMôles)	
Phosphate monobasique de sodium (phosphate 10 milliMôles)	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

*Menactra est conditionné en fioles et en seringues. Le bouchon de la présentation en fiole de ce vaccin contient du **latex** (caoutchouc naturel). Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration du vaccin présenté en fiole à des personnes allergiques au latex.*

MENBVAC (NIPH - Norwegian Institute of Public Health)

Les renseignements ci-dessous concernant ce vaccin proviennent de l'AFSSAPS, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du Folkehelseinstituttet de Norvège.

Le vaccin MenBVac est destiné à prévenir la méningite provoquée par le méningocoque de type B. Il est fabriqué à partir de la souche épidémique de méningocoque rencontrée en Norvège. Ce vaccin ne protège donc pas contre d'autres groupes de méningocoques ni contre d'autres organismes causant une méningite. La vaccination de base comporte l'administration de 3 doses de vaccin injectées en intramusculaire avec un intervalle de 6 semaines entre chaque dose. Une 4^{ème} dose est recommandée 1 an après la troisième dose.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite.

Il est recommandé, de surveiller celui qui vient de recevoir ce vaccin pendant au moins 30 minutes et de toujours disposer quand on vaccine d'un traitement médical approprié pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique chez le vacciné.

Composition :

Les bactéries de la souche de méningocoques 44/76 : B : 15 : P1.7, 16 rencontrée en Norvège, sont cultivées dans un milieu de culture synthétique. Les membranes externes des bactéries sont extraites par le désoxycholate et forment ce qu'on appelle des vésicules membranaires (OMV). Ces vésicules membranaires contiennent l'ensemble des antigènes de cette souche de méningocoques B.

Vésicules membranaires (OMV)

Protéines de membrane externe	25	µg
Lipopolysaccharide	1 – 3	µg
Désoxycholate	3 – 10	µg

Aluminium (hydroxyde d'Aluminium)	1 650	µg (550 microg Al ⁺⁺⁺)
Sucrose (saccharose càd sucre ordinaire)	9 000 - 18 000	µg
Eau pour une dose de		0,5 ml

MENCEVAX ACWY (GlaxoSmithKline)

Les vaccins présentés en flacon unidosé sont commercialisés depuis le 15-04-1983, et ceux présentés en flacon multidosés le sont depuis le 30-08-2004.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 18-06-1993, du 19-03-1996, du 20-09-1999 et du 25-10-2006.

Meningovax ACWY sert à prévenir la méningite provoquée par les méningocoques de types A,C, W₁₃₅ et Y. Ce vaccin est composé d'une poudre et d'un solvant. La vaccination comporte une seule dose administrée par voie sous-cutanée.

Ce vaccin ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de véritable nécessité, lorsque les avantages possibles pour elle sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus. Ce vaccin ne doit être administré à une femme qui allaite qu'en cas de réel besoin, lorsque les avantages possibles pour elle sont supérieurs aux risques possibles pour le nouveau-né.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur d'avoir à sa disposition un traitement médical approprié pour le cas où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique après l'injection de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

Polysaccharides purifiés de *Neisseriae meningitidis*

Sérogroupe A	50	µg
Sérogroupe C	50	µg
Sérogroupe W ₁₃₅	50	µg
Sérogroupe Y	50	µg

Lactose (sucre) max. 15 mg

Composition du solvant pour les flacons à dose unique :

Chlorure de sodium	4,5	mg
Eau pour préparations injectables pour	0,5	ml

Composition du solvant pour les flacons multidosés (10 doses) :

Phénol		
Chlorure de sodium	45	mg
Eau pour préparations injectables pour	5	ml

MENINGITEC (Wyeth Lederle Pharmaceuticals)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 09-10-2000 et du 28-08-2007.

Meningitec est destiné à l'immunisation contre le méningocoque Neisseria meningitidis de type C, responsable de méningites. Il se présente en seringues préremplies. Le vaccin s'administre par voie intramusculaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois. Chez les nourrissons le vaccin sera injecté dans la partie antérolatérale de la cuisse, chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes, dans le haut du bras. Ce vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière.

Il importe d'examiner le rapport bénéfice-risque de la maladie et de la vaccination avant d'administrer Meningitec à une femme enceinte ou à une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il faut surveiller celui qui vient de recevoir Meningitec et toujours avoir à sa disposition un traitement médical approprié afin de pouvoir directement faire face à une éventuelle réaction d'anaphylaxie.

Composition :

Oligosaccharide de <i>Neisseria meningitidis</i> du sérotype C (souche C11) conjugué à la protéine vectrice CRM ₁₉₇	10	µg
de l'anatoxine diphtérique de <i>Corynebacterium diptheriae</i>	environ	15 µg
Adsorbé sur Aluminium (Phosphate d'aluminium)		125 µg d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables	pour	0,5 ml

MENINGOVAX A+C (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont tirés de la notice du 23-12-1998, et de celle de juillet 2001.

Meningovax A+C est destiné à l'immunisation contre les méningocoques de types A et C, responsables de méningites. Il est composé d'une poudre et d'un solvant. Il s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de ce vaccin à des femelles animales gravides ou en phase d'allaitement et insuffisamment de données concernant l'administration de ce vaccin à des femmes enceintes ou qui allaitent que pour en recommander l'utilisation à une femme enceinte ou qui allaite.

En cas de réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin, éventuellement associée à une difficulté respiratoire, une chute de tension ou un état de choc, une injection d'adrénaline à 0,1% constitue la base du traitement. Ce médicament sera de préférence injecté en intramusculaire.

Composition du lyophilisat :

Polyosides purifiés de <i>Neisseria meningitidis</i>	Sérogroupe A	50 µg
	Sérogroupe C	50 µg
Lactose (sucre)		

Composition du solvant pour les flacons à dose unique :

Chlorure de sodium	
Phosphate bisodique	
Dihydrogénophosphate monosodique bihydraté	
Eau pour préparations injectables	pour 0,5 ml

Composition du solvant pour les flacons multidoses (10 doses) :

Phénol
Chlorure de sodium
Phosphate bisodique
Dihydrogénophosphate monosodique bihydraté

MENINVACT (Aventis Pasteur MSD)

Ce vaccin est en vente en France depuis le 01-07-2002.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une fiche du 09-05-2008 accessible sur le site www.therapeutique.info, ainsi que de la notice du 18-02-2007 fournie par l'AFSSAPS, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Meninvact est destiné à l'immunisation contre le méningocoque de type C, responsable de méningites. Il est composé d'une poudre et d'un solvant. Ce vaccin s'administre par voie intramusculaire.

La grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition au méningocoque est clairement défini. Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'administration du vaccin durant l'allaitement. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant de décider de vacciner ou non durant l'allaitement.

Composition du lyophilisat :

Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> (souche C11) du groupe C	10	µg
Conjugué à la protéine CRM ₁₉₇ , anatoxine diphtérique de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (Cross Reacting Material 197)	12,5 - 25	µg
Mannitol (E 421) (sucre)		
Phosphate monosodique monohydraté	92	µg
Phosphate disodique heptahydraté	480	µg

Composition du solvant :

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	300 - 400	µg d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium	3 500	µg
Eau pour préparations injectables pour	0,5	ml

MENJUGATE (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Les renseignements ci-dessous concernant ce vaccin proviennent des monographies canadiennes du 19 mars 2004 et du 23 août 2010.

*Menjugate est destiné à l'immunisation contre la maladie provoquée par le méningocoque *Neisseria meningitidis* de type C, responsable de méningites. Menjugate ne protège pas contre les infections causées par des méningocoques de tout autre groupe (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z) ainsi que des méningocoques de groupe non défini.*

Menjugate s'administre par voie intramusculaire à partir de l'âge de 2 mois.

Les études concernant l'administration de Menjugate à des animaux n'ont pas montré de risque pour le fœtus. Cependant, comme il n'y a pas eu d'études menées chez l'humain à ce sujet, on recommande d'user de prudence pour vacciner les femmes enceintes et celles qui allaitent.

Avant d'administrer Menjugate, on doit, auprès de la personne à vacciner ou auprès de son tuteur ou de ses parents, se renseigner sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son dossier médical récent, afin de connaître les vaccinations déjà effectuées, les réactions défavorables survenues lors de ces vaccinations et l'état de santé actuel.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller étroitement le patient après l'injection de ce vaccin et d'être en mesure d'administrer promptement un traitement médical approprié en cas de réaction anaphylactique.

Composition du lyophilisat :

Polysaccharide méningococcique type C	10	µg
Conjugué à la protéine CRM ₁₉₇ , anatoxine diphtérique de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	12,5-25	µg
Mannitol (E 421) (sucre)	7 300	µg
Phosphate de sodium monobasique monohydraté	92	µg
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté	480	µg

Composition du solvant :

Aluminium (hydroxyde d'aluminium)	1 000 µg	(300 - 400 µg d'Al ⁺⁺⁺)
Chlorure de sodium	3 500 µg	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	

La solution en seringue préremplie est munie d'un bouchon contenant 10 % de caoutchouc naturel (latex)
Les personnes allergiques au **latex** peuvent en avoir des réactions indésirables.

MENVEO (Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 15-03-2010.
Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 04-05-2010 et du 30-05-2011.

Menveo est destiné à l'immunisation contre le méningocoque Neisseria meningitidis des groupes A,C,W-135 et Y responsables de méningites.

Il se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant.

Le vaccin s'administre par voie intramusculaire chez les adultes et chez les adolescents à partir de l'âge de 11 ans. Une seule injection est suffisante pour assurer la protection.

Avant l'injection de ce vaccin, la personne responsable de l'injection doit prendre toutes les précautions nécessaires pour prévenir une réaction allergique ou toute autre réaction indésirable, notamment en évaluant de manière approfondie les antécédents médicaux de la personne à vacciner et son état de santé au moment de la vaccination.

Une grossesse ne devrait pas empêcher la vaccination. Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est indispensable de surveiller le vacciné après l'injection et d'avoir à sa disposition un traitement médical approprié pour le cas, rare, où surviendrait une réaction anaphylactique.

Composition de la poudre :

Oligoside de Neisseria meningitidis du groupe A	10 µg
conjugué à la protéine vectrice CRM-197 de Corynebacterium diphtheriae	16,7 – 33,3 µg

Saccharose (sucre ordinaire)

Phosphate monopotassique

Composition du solvant (seringue préremplie) :

Oligoside de Neisseria meningitidis du groupe C	5 µg
conjugué à la protéine vectrice CRM-197 de Corynebacterium diphtheriae	7,1 – 12,5 µg

Oligoside de Neisseria meningitidis du groupe W-135	5 µg
conjugué à la protéine vectrice CRM-197 de Corynebacterium diphtheriae	3,3 – 8,3 µg

Oligoside de Neisseria meningitidis du groupe Y	5 µg
conjugué à la protéine vectrice CRM-197 de Corynebacterium diphtheriae	5,6 – 10,0 µg

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique dihydraté

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour une dose de 0,5 ml

Le capuchon de la seringue contenant 10 % de caoutchouc naturel sec, des réactions allergiques peuvent se présenter chez des personnes sensibles au **latex**.

MeNZB (Ministère de la santé de Nouvelle Zélande avec la Chiron Corporation et en association avec le NIPH)

Ce vaccin a été développé en 2001 par la Chiron Corporation et le Norwegian Institute of Public Health (NIPH).

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'informations du 19 juin 1999 publiées par la société Novartis de Nouvelle Zélande et destinées aux professionnels de santé. Elles sont disponibles sur le site www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet.

MeNZB est destiné à l'immunisation contre la méningite et les infections causées par le méningocoque de type B. Il s'administre par voie intramusculaire.

Pour les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois, l'immunisation comporte 4 doses administrées à l'âge de 6 semaines, 3 mois, 5 mois et 10 mois. Pour les sujets âgés de plus de 6 mois, 3 doses avec un intervalle de 6 semaines entre les doses sont recommandées.

Avant d'administrer ce vaccin, on doit, auprès de la personne à vacciner ou auprès de son tuteur ou de ses parents, se renseigner sur ses antécédents personnels et familiaux ainsi que sur son dossier médical récent, afin de connaître les vaccinations déjà effectuées et les éventuelles réactions défavorables survenues lors de ces vaccinations. Il faut également effectuer un examen clinique de la personne à vacciner afin de connaître son état de santé actuel.

Il n'y a pas de données adéquates concernant l'administration de ce vaccin à des femmes enceintes ou qui allaitent.

La personne responsable de la vaccination doit, avant de vacciner, prendre toutes les précautions pour prévenir un accident suite à l'injection de ce vaccin. Elle surveillera le vacciné et aura à sa disposition le traitement médical adéquat qu'elle pourra immédiatement utiliser en cas d'une éventuelle réaction anaphylactique.

Composition :

Les bactéries utilisées pour la préparation de ce vaccin sont celles de Neisseria meningitidis groupe B. Le vaccin contient la protéine P1.7-2,4 de la souche NZ 98/254, rencontrée en Nouvelle Zélande. Les bactéries de cette souche sont cultivées dans un milieu de culture synthétique contenant du sucre, des acides aminés essentiels et d'autres éléments importants comme du fer et du potassium. On n'utilise pas de produits bovins ou porcins pour la fermentation. La membrane externe est extraite de la bactérie par le détergent désoxycholate. Les vésicules membranaires externes sont purifiées en dehors du milieu de culture.

Vésicules membranaires (OMV)

Protéines de membrane externe 25 µg

Aluminium (hydroxyde d'aluminium) 1 650 µg soit 550 µg d'Al⁺⁺⁺

Tampon d'histidine (pour le maintien du pH à une valeur aussi proche que possible des liquides humains)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

NEISVAC-C (Baxter International Inc./ GlaxoSmithKline Inc.)

Ce vaccin est disponible sur le marché belge depuis avril 2002.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice anglaise de mai 2003 et d'une notice néo-zélandaise d'avril 2008.

Neisvac-C est destiné à l'immunisation contre la méningite provoquée par le méningocoque Neisseria meningitidis de type C. Il s'administre par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les enfants en-dessous de 1 an et dans le muscle deltoïde du bras dans tous les autres cas.

Deux doses de 0,5 ml suffisent pour protéger les enfants de 2 à 12 mois (recommandations de la firme -avril 2004). Pour les sujets âgés de plus de 12 mois, une seule dose suffit.

Ce vaccin ne devrait pas être administré à une femme enceinte, car son innocuité pour le fœtus n'a pas été établie. L'innocuité du vaccin n'a pas non plus été établie pour l'enfant allaité par une mère se faisant vacciner avec Neisvac-C. Ce vaccin ne devrait dès lors être utilisé durant la grossesse ou durant la période d'allaitement que si les risques de la maladie l'emportent sur les risques de la vaccination.

Dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin, il convient de toujours avoir à portée de main un traitement médical approprié.

Composition :

Le polysaccharide du méningocoque du groupe C est conjugué à l'anatoxine tétanique et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Neisseria meningitidis groupe C (souche 11)
polysaccharidique (de-O-acétylé)
Conjugué à l'anatoxine tétanique

10 µg
10 - 20 µg

Aluminium (Hydroxyde d'Aluminium)
Chlorure de sodium

500 µg d'Al⁺⁺⁺
4100 µg

Eau pour préparations injectables pour

0,5 ml

La MENINGO-ENCEPHALITE à TIQUES

Les tiques sont des insectes qui se nourrissent du sang d'animaux et d'êtres humains. Ces arachnides hématophages s'agrippent à la peau, y incrustent leurs dents et sucent le sang de leur hôte. Ils peuvent aussi déglutir des sécrétions porteuses d'agents pathogènes et ainsi transmettre diverses maladies.

Les virus qui provoquent des encéphalites et qui sont transmis par les tiques sont appelés virus TBEV ("tick-borne-encephalitis virus"). Il en existe plusieurs sous-types. La méningo-encéphalite verno-estivale est provoquée par les virus FSME et l'encéphalite verno-estivale russe est provoquée par les virus RSSE.

La proportion de tiques infectées par ces virus varie de 1 à 5% suivant les régions. On estime que 10 % seulement des personnes piquées par une tique infectée contracteront la maladie.

Entre 10 000 et 12 000 cas d'encéphalites dues à ces virus sont rapportés chaque année en Europe et dans les pays de l'ex-URSS.

Une semaine environ après la piqûre d'une tique infectée, la maladie peut se manifester par un syndrome grippal avec température et maux de tête qui durent généralement une semaine. La maladie n'évoluera vers une deuxième phase que chez 1/3 des personnes atteintes. Les symptômes peuvent alors être plus sévères, avec une température élevée, de violents maux de tête, de la confusion mentale, des troubles de la conscience et, parfois, des signes de méningite et d'encéphalite. Les lésions du

système nerveux peuvent, dans certains cas, être durables et laisser des séquelles, comme par exemple des paralysies. Mais dans 90 % des cas la maladie guérit sans séquelles. Une évolution fatale n'intervient que chez 3 % des quelques personnes présentant des complications neurologiques. Les formes graves sont plus fréquentes après 40 ans et les formes mortelles après 60 ans.

Les vaccins destinés à se protéger contre les virus des méningo-encéphalites à tiques peuvent donner des maux de tête, de la fatigue, de la douleur au point d'injection mais aussi des réactions plus graves comme des irritations méningées, des myélites, inflammations de la moelle épinière, des polyradiculites, inflammations des racines nerveuses avec paralysies, ainsi que donner des réactions anaphylactiques dues le plus souvent à la gélatine contenue dans certains de ces vaccins.

Les vaccins développés contre les méningo-encéphalites à tiques ne protègent pas contre la maladie de Lyme, maladie due à une bactérie, *Borrelia burgdorferi*, également transmise par une morsure de tique et pouvant donner lieu à des complications neurologiques. Il n'existe actuellement pas de vaccin commercialisé contre la maladie de Lyme.

(Voir Biblio 909 - 914)

(Voir aussi **Aluminium** et **Gélatine**)

Vaccins contre la Méningo-encéphalite à tiques

ENCEPUR

(Chiron-Behring)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice allemande de juin 2001.

Encepur est un vaccin utilisé pour la prévention de la méningo-encéphalite à tiques.

Encepur se présente sous forme d'une suspension injectable. La seringue de 0,5 ml est destinée aux adultes et adolescents à partir de 13 ans, la seringue de 0,25 ml est destinée aux enfants de 1 à 12 ans. Pour une immunisation complète 3 injections intramusculaires sont

nécessaires. Les deux premières injections seront administrées à un intervalle de 1 à 3 mois et la troisième injection le sera 9 à 12 mois après la seconde injection.

L'effet de ce vaccin administré à une femme enceinte ou qui allaite est mal connu.

Si ce vaccin est malencontreusement injecté en intraveineux, il peut provoquer un état de choc. Celui-ci doit être traité de manière appropriée.

Composition :

Le vaccin contient le virus de l'encéphalite à tiques (souche K23). Ce virus est multiplié dans des **cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF)**. Il est inactivé par le formol et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium

	<u>Adulte</u>	<u>Enfants</u>
Virus de la méningo-encéphalite à tiques (souche K23) , inactivé	1,5 µg	0,75 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)	1 000 µg	500 µg
	300 - 400 µg d'Al ⁺⁺⁺	150 - 200 µg .d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde max.	5 µg	2,5 µg
Trometamol (alcalinisant)		
Chlorhydrate de chlortétracycline (antibiotique)		
Néomycine (antibiotique)		
Gentamicine (antibiotique)		
Protéines de poulet		
Protéines d'oeufs		
Saccharose (sucre ordinaire)		
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	0,25 ml

FSME-IMMUN (Baxter Vaccines AG)

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent d'une notice hollandaise du 22-12-2004.

FSME-IMMUN est un vaccin utilisé pour protéger de la méningo-encéphalite à tiques.

FSME-IMMUN se présente sous forme d'une suspension injectable. La seringue de 0,5 ml est destinée aux adultes et adolescents à partir de 17 ans, la seringue de 0,25 ml est destinée aux enfants de 1 à 16 ans. L'immunisation complète se fait grâce à 3 injections intramusculaires. Les deux premières injections se feront à un intervalle de 1 à 3 mois. La troisième injection aura lieu 5 à 12 mois après la seconde. Une dose de rappel doit être administrée tous les 3 à 5 ans.

Il n'existe aucune donnée concernant l'usage de ce vaccin chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Le vaccin ne leur sera éventuellement administré qu'après avoir examiné les avantages et les risques de la maladie et de la vaccination.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller étroitement le patient après l'injection de ce vaccin et d'être en mesure d'administrer promptement un traitement médical en cas de réaction anaphylactique. Les symptômes de réactions allergiques graves sont :

- un gonflement des lèvres, de la bouche et de la gorge, avec éventuellement des difficultés pour avaler ou respirer,
- une éruption soudaine sur la peau,
- un gonflement des mains, des pieds, des chevilles,
- une chute de tension et une perte de conscience.

Ces symptômes peuvent survenir très rapidement après l'injection.

Composition :

Le vaccin contient le virus de l'encéphalite à tiques (souche Neudoerfl)

Ce virus est produit sur **cellules embryonnaires de poulet**

Il est inactivé par le formol et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

	<u>Adulte</u>	<u>Junior</u>
Virus de la méningo-encéphalite à tiques (souche Neudoerfl) , inactivé	2,4 µg	1,2 µg

Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)	1 000 µg (350 µg d'Al ⁺⁺⁺)	500 µg (175 µg .d'Al ⁺⁺⁺)
Formaldéhyde		
Néomycine (antibiotique)		
Gentamicine (antibiotique)		
Sulfate de protamine		
Protéines de poulet		
Protéines d'oeufs		
Albumine humaine (stabilisant)		
Mercure (thiomersal) (présent jusqu'en 1999)		
Phosphate disodique dihydraté		
Dihydrogénophosphate de potassium		
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	0,25 ml

TICOVAC (Baxter S.A.S.)

Les renseignements concernant Ticovac adulte sont tirés d'une notice du 17-04-2000 ainsi que des monographies françaises du 27 janvier 2003 et de mars 2008. Les renseignements concernant Ticovac junior proviennent d'une monographie française du 23 février 2009.

Ticovac est un vaccin utilisé pour protéger de la méningo-encéphalite à tiques.

Ticovac se présente sous forme d'une suspension injectable. La seringue de 0,5 ml est destinée aux adultes et adolescents à partir de 16 ans, la seringue de 0,25 ml est destinée aux enfants de 1 à 15 ans. L'immunisation complète se fait grâce à 3 injections intramusculaires. La seconde injection sera donnée 3 semaines à 3 mois après la première, et la troisième injection sera faite 9 à 12 mois après la seconde.

Ticovac ne doit être administré qu'après avoir établi, avec la plus grande attention, le risque d'exposition à la méningo-encéphalite à tiques.

L'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte ou qui allaite nécessite que l'on mette en balance les bénéfices éventuels escomptés et les risques éventuels de la vaccination.

En cas de maladie auto-immune avérée ou suspectée, le risque de développer une méningo-encéphalite à tiques doit être mis en balance avec le risque d'aggraver la pathologie existante par le biais de la vaccination.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller le patient après l'injection de ce vaccin pour pouvoir administrer rapidement un traitement médical adapté dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique survenant après l'injection de ce vaccin.

Composition :

Le vaccin contient le virus de l'encéphalite à tiques (souche Neudoerfl) .

*Ce virus est multiplié sur **cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF)***

Il est inactivé par le formol et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

	<u>Adulte</u>	<u>Enfant</u>
Virus de la méningo-encéphalite à tiques (souche Neudoerfl), inactivé	2,7 (2,0-3,5) µg	1,2 µg
Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)	350 µg d'Al ⁺⁺⁺	170 µg .d'Al ⁺⁺⁺
Formaldéhyde		
Néomycine (antibiotique)		
Gentamicine (antibiotique)		
Sulfate de protamine		
Protéines de poulet		
Protéines d'oeufs		
Albumine humaine (stabilisant)		
Phosphate disodique dihydraté		
Phosphate monopotassique		
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml	0,25 ml

Le conditionnement de Ticovac adulte et de Ticovac enfant font que ces deux préparations contiennent du latex. L'administration de ces préparations peuvent causer des réactions allergiques sévères aux personnes allergiques au **latex**.

L' ENCEPHALITE JAPONAISE

L'**encéphalite japonaise** est une maladie connue depuis longtemps au Japon. Durant l'été 1924 une épidémie très sévère, avec une mortalité de 60 %, frappa la population de la province d'Okayama. On pensait que la maladie était localisée à l'archipel nippon mais, en 1945, elle se manifesta chez des enfants et des soldats américains à Okinawa, une île de l'archipel Ryukyu au sud du Japon. En 1947-1948 il y eut des cas à l'île de Guam, île du pacifique appartenant aux Etats-Unis, puis, durant la guerre de 1950 à 1953, c'est en Corée qu'elle se manifesta. Elle fut ensuite reconnue en Chine, en Mandchourie, en Sibérie, en Malaisie, en Indonésie et dans diverses îles océaniques.

En 2007 cette maladie frappait principalement le Népal et le Cambodge avec respectivement 15 et 20 cas par million d'habitants.

L'encéphalite japonaise est causée par un virus. Ce virus peut se trouver dans le sang de

certains oiseaux, en particulier les oiseaux d'eau migrateurs comme le héron, mais il peut aussi se développer dans le sang du porc et dans celui du cheval. Le virus est transporté du sang de ces animaux au sang de l'homme par des moustiques. Dans les zones tempérées, cette maladie est saisonnière, dans les zones intertropicales humides, elle sévit à n'importe quel moment de l'année.

Les effets secondaires indésirables les plus fréquemment rencontrés après la vaccination contre l'encéphalite japonaise sont des douleurs au site d'injection, un syndrome pseudo-grippal avec température, maux de tête et douleurs musculaires. Une réaction allergique, de l'épilepsie ou d'autres troubles du système nerveux peuvent, dans certains cas, se produire également.

(Voir Biblio 915 - 920)

(Voir aussi **Aluminium**, **Formaldéhyde**, **Gélatine**, **Mercuré**)

Vaccins contre l'Encéphalite japonaise

IXIARO (Intercell AG, Autriche)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 31-03-2009. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 06-05-2009 et du 20-04-2010.

Ixiaro est un vaccin inactivé destiné à l'immunisation de l'adulte contre l'encéphalite japonaise, une maladie virale qui attaque le cerveau. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension injectable dans une seringue préremplie. Le vaccin s'administre en deux injections intramusculaires de 0,5 ml espacées de 4 semaines. L'injection sous-cutanée est réservée aux personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine avec risque d'hémorragie.

Par mesure de précaution, il ne faut pas vacciner la femme enceinte ou qui allaite.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement médical adéquat au cas où surviendrait une réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin.

Composition :

*Le virus de l'encéphalite japonaise est produit sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Le virus est inactivé et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté.*

<i>Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA₁₄-14-2</i>	<i>6 µg</i>	<i>(Contenu protéique total)</i>
<i>Activité correspondante</i>	<i>max</i>	<i>460 ng DE₅₀</i>
<i>Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)</i>	<i>250 µg</i>	<i>d'Al⁺⁺⁺</i>
<i>Solution tampon composée de :</i>		
<i>Chlorure de sodium</i>		
<i>Phosphate monopotassique</i>		

Phosphate disodique
 Sulfate de protamine traces
 Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

JE-VAX (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, datent du 11-04-2008 et sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.rxlist.com/je-vax-drug.htm>.

Je-Vax est un vaccin à base de virus inactivé. Il est destiné à la prévention de l'encéphalite japonaise, une maladie virale qui attaque le cerveau. Il se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée et d'un solvant. Le vaccin reconstitué s'administre par voie sous-cutanée chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 mois. La vaccination de base comprend 3 injections aux jours 0, 7 et 30. Les enfants âgés de 1 à 3 ans ne doivent recevoir à chaque injection qu'une demi-dose, soit 0,5 ml.

Ce vaccin ne peut être donné à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité. On ignore si Je-Vax passe dans le lait maternel. Il convient dès lors d'être prudent lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Dans l'éventualité de réactions secondaires suite à l'administration de ce vaccin, il est recommandé d'avoir un accès facile à un traitement médical approprié.

Composition de la poudre :

*Le vaccin est préparé par **inoculation intracérébrale de la souris** avec le virus de l'encéphalite japonaise, souche « Nakayama-NIH », produit par la Research Foundation for microbial Diseases of Osaka University (BIKEN). Les cerveaux infectés sont homogénéisés dans une solution tampon de phosphates et ensuite centrifugés. Le surnageant est inactivé par le formaldéhyde. La préparation est purifiée ultérieurement par ultra-centrifugation à travers une solution de sucrose à 40 % puis elle est lyophilisée.*

Particules virales

Gélatine	environ	500 µg
Formaldéhyde	moins de	100 µg
Protéines de sérum de souris	moins de	50 ng
Protéine basique de myéline	moins de	2 ng par ml
Polysorbate 80 (E433)	moins de	0,0007 %
Mercure (thimerosal)		0,007 %

Composition du solvant :

Eau stérile pour préparations injectables pour 1 ml

Les infections à PNEUMOCOQUE

Le **pneumocoque**, *Streptococcus pneumoniae*, est une bactérie fragile ayant tendance, en culture, à s'auto-détruire facilement. Le pneumocoque est spécifiquement humain et vit principalement dans le nez et la gorge. Il se transmet par l'air.

Le pneumocoque peut provoquer des otites et des sinusites. Il peut aussi être à l'origine d'infections graves parmi lesquelles la pneumonie et la méningite. Au Japon, pour la période 2000-2010, il y avait, parmi les infections graves à pneumocoques, 53 % de pneumonies et 5 % de méningites. En Grèce, chez les enfants en-dessous de 14 ans, 14 % des méningites bactériennes sont dues à des pneumocoques.

Les pneumocoques possèdent une capsule polysaccharidique, responsable de leur virulence. On connaît plus de 90 variétés immunologiques différentes de capsule, ce qui a permis de caractériser autant de sérotypes. Les vaccins dits anti-pneumocoques sont en fait des vaccins dirigés contre seulement certains de ces sérotypes. Il existe actuellement des vaccins contenant les polysaccharides capsulaires de 7, 10, ou 23 types de pneumocoques choisis parmi ceux rencontrés le plus fréquemment lors des infections à pneumocoques.

Mais l'usage du vaccin anti-pneumocoques déplace l'équilibre de la flore bactérienne qui colonise les voies respiratoires. Des types de pneumocoques autres que ceux qui ont été choisis pour fabriquer les vaccins, ont tendance

à proliférer dans les voies respiratoires. Ces types de pneumocoques peuvent alors causer des infections dans une population pourtant correctement vaccinée contre le pneumocoque.

Une étude, réalisée en Australie d'avril 2000 à octobre 2004, a montré que, chez les enfants recevant le vaccin antipneumococcique, les épisodes de gastro-entérites aiguës, d'infections respiratoires aiguës et de pneumonies étaient plus fréquents que chez les enfants qui n'avaient pas encore reçu de vaccin antipneumococcique. Cet effet était remarqué après chacune des 3 premières doses du vaccin contenant 7

sérotypes de pneumocoques ainsi qu'après la dose de rappel faite avec le vaccin contenant 23 sérotypes de pneumocoques.

Les vaccins contre le pneumocoque provoquent très fréquemment de la douleur, de la rougeur, de l'induration et du gonflement au site d'injection. Ceci peut être accompagné par une réaction fébrile. Une perte d'appétit, des troubles du sommeil, de l'irritabilité, et quelquefois une réaction anaphylactique, peuvent également se produire après cette vaccination.

(Voir Biblio 921 - 927)

(Voir aussi **Aluminium**)

Vaccins contre le Pneumocoque

PNEUMO 23 (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 02-06-1995, de novembre 1998, du 20-08-2001 et du 03-03-2005.

Pneumo 23 est recommandé pour la prévention des infections à pneumocoques, en particulier la pneumonie et la méningite à pneumocoque.

Pneumo 23 se compose d'un mélange de polysaccharides provenant de la capsule qui entoure les pneumocoques. Ces polysaccharides capsulaires, hautement purifiés, proviennent des 23 types les plus fréquents de pneumocoque, les types 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F.

Pneumo 23 s'administre par voie sous-cutanée ou, de préférence, par voie intramusculaire.

Ce vaccin ne peut être administré à une femme enceinte que si le bénéfice potentiel est estimé supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus. Il peut être administré à une femme qui allaite.

En cas de réaction anaphylactique grave après l'administration de ce vaccin, associée à une difficulté respiratoire, une chute de tension ou un état de choc, une injection d'une solution d'adrénaline à 0,1% constitue la base du traitement. Ce médicament sera de préférence injecté en intramusculaire.

Composition :

Polysaccharides capsulaires, chaque type	25	µg
Phénol	maximum	1 250 µg
Chlorure de sodium		
Phosphate disodique		
Phosphate monosodique		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

PNEUMUNE (Wyeth Lederle)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 15-10-1995, de juin 1997, du 07-10-1998 et du 06-03-2000.

Pneumune est recommandé pour la prévention des infections à pneumocoques, en particulier la pneumonie et la méningite à pneumocoques.

Pneumune contient un mélange de 23 polysaccharides purifiés de Streptococcus pneumoniae (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)

Pneumune s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

L'utilisation de Pneumune durant la grossesse n'est pas indiqué. Ce vaccin ne sera pas administré à une femme qui allaite.

Une solution injectable d'adrénaline à 0,1% sera toujours gardée à portée de main par le vaccinateur pour le cas où l'un des composants du vaccin injecté déclencherait une réaction anaphylactique aiguë.

Composition :

Polysaccharides capsulaires de *Streptococcus pneumoniae* , **chaque type** 25 µg
Mercure (thimérosal) 0,01 %

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

PREVENAR (Wyeth Lederle Vaccines S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 02-02-2001.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 30-07-2007 ainsi que des dossiers EPAR de l'EMA du 08-10-2009 et du 01-04-2011.

Prevenar sert à l'immunisation contre les maladies causées par divers sérotypes de Streptococcus pneumoniae, notamment la septicémie, la méningite, la pneumonie, la bactériémie et l'otite moyenne aiguë.

Ce vaccin anti-pneumococcique contient 7 polysaccharides capsulaires de Streptococcus pneumoniae. Il est surtout destiné à l'enfant entre l'âge de 2 mois et l'âge de 2 ans. La vaccination de base comprend 3 injections intramusculaires au cours de la première année avec éventuellement un rappel au cours de la deuxième année. L'injection sera faite dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la partie supérieure du bras chez les jeunes enfants

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement médical adéquat pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin.

Composition :

Les polysaccharides sont purifiés, conjugués à la protéine vectrice CRM₁₉₇ de Corynebacterium diphtheriae, et adsorbés sur phosphate d'aluminium.

<i>Polyoside pneumococcique sérotype 4</i>	<i>2 µg</i>
<i>Polyoside pneumococcique sérotype 9V</i>	<i>2 µg</i>
<i>Polyoside pneumococcique sérotype 14</i>	<i>2 µg</i>
<i>Polyoside pneumococcique sérotype 19F</i>	<i>2 µg</i>
<i>Polyoside pneumococcique sérotype 23F</i>	<i>2 µg</i>
<i>Polyoside pneumococcique sérotype 6B</i>	<i>4 µg</i>
<i>Oligoside pneumococcique sérotype 18C</i>	<i>2 µg</i>
<i>Protéine vectrice CRM₁₉₇, anatoxine diphtérique de Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>20 µg</i>
<i>Aluminium (phosphate d'aluminium)</i>	<i>500 µg (125 µg d'Al⁺⁺⁺)</i>
<i>Chlorure de sodium</i>	
<i>Eau pour préparations injectables pour</i>	<i>0,5 ml</i>

Au cours de la fabrication le produit est exposé à des substances dérivées du boeuf.

PREVENAR 13 (Wyeth Lederle Vaccines S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 09-12-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 08-01-2010 et du 28-07-2011.

Prevenar 13 sert à la prévention des maladies graves, comme la méningite et la pneumonie, ainsi qu'à l'otite moyenne aiguë causées par divers sérotypes de Streptococcus pneumoniae.

Ce vaccin anti-pneumococcique contient 13 polysaccharides capsulaires de Streptococcus pneumoniae. Il est surtout destiné à l'enfant dont l'âge est compris entre 6 semaines et 5 ans. La vaccination de base comprend 3 injections intramusculaires au cours de la première année avec éventuellement un rappel au cours de la deuxième année. L'injection sera faite dans la

face antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la partie supérieure du bras chez les jeunes enfants

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement médical adéquat pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin.

Composition :

Les polysaccharides sont purifiés, conjugués à la protéine vectrice CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*, et adsorbés sur phosphate d'aluminium.

Polyoside pneumococcique sérotype 1	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 3	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 4	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 5	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 6A	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 6B	4,4 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 7F	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 9V	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 14	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 18C	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 19A	2,2 µg
Polyoside pneumococcique sérotype 19F	2,2 µg
Oligoside pneumococcique sérotype 23F	2,2 µg

Protéine vectrice CRM₁₉₇, anatoxine diphtérique de *Corynebacterium diphtheriae*

Aluminium (phosphate d'aluminium) 125 µg d'Al⁺⁺⁺

Chlorure de sodium

Acide succinique

Polysorbate 80 (E 433) (émulsifiant)

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

SYNFLORIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 30-03-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 08-07-2009 et du 16-08-2011.

Synflorix est un vaccin anti-pneumococcique destiné à l'immunisation contre les maladies graves, comme la pneumonie et la méningite, et contre les otites moyennes aiguës causées par le *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 2 ans.

Synflorix contient un mélange de 10 polysaccharides de *Streptococcus pneumoniae*. La vaccination de base comprend 3 injections intramusculaires au cours de la première année avec éventuellement un rappel au cours de la deuxième année. L'injection sera faite dans la face antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la partie supérieure du bras chez les jeunes enfants

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement médical adéquat pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin.

Composition :

Les polysaccharides sont purifiés, conjugués à une protéine vectrice. Cette protéine est la protéine vectrice D de l'*Haemophilus influenzae* non typable pour les polysaccharides des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F. Le polysaccharide du sérotype 18C est conjugué à l'anatoxine tétanique et celui du sérotype 19F est conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de l'anatoxine diphtérique de *Corynebacterium diphtheriae*. Les polysaccharides sont ensuite adsorbés sur phosphate d'aluminium.

<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	1	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	4	3 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	5	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	6B	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	7F	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	9V	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	14	1 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	18C	3 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	19F	3 µg	
<i>Polysaccharide pneumococcique sérotype</i>	23F	1 µg	
<i>Protéine vectrice D de l'Haemophilus influenzae non typable</i>		9 - 16 µg	
<i>Protéine vectrice de l'anatoxine tétanique</i>		5 - 10 µg	
<i>Protéine vectrice CRM₁₉₇ de Corynebacterium diphtheriae</i>		3 - 6 µg	
<i>Aluminium (phosphate d'aluminium)</i>		500 µg	d'Al ⁺⁺⁺
<i>Chlorure de sodium</i>			
<i>Eau pour préparations injectables pour</i>		0,5 ml	

La LEPTOSPIROSE

Les leptospires sont des bactéries qui infectent de nombreuses espèces animales sauvages et domestiques. Certains types semblent plus adaptés à un hôte donné. C'est ainsi que *Leptospira canicola* infecte préférentiellement le chien, *Leptospira pomona* le porc et les bovins, *Leptospira grippotyphosa* la souris des champs, *Leptospira icterohaemorrhagiae* le rat. L'être humain peut être infecté par l'une ou l'autre forme de leptospires.

La **leptospirose ictéro-hémorragique** est, chez l'homme, la manifestation la plus sévère, mais non la plus fréquente, des infections à leptospires.

La leptospirose ictéro-hémorragique ou maladie des égoutiers est une infection causée par le *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Les principaux hôtes naturels de cette bactérie sont les petits rongeurs comme les rats, les souris, les rats musqués, ainsi que les bovins, les porcs et les chiens. Ces animaux véhiculent les leptospires dans leurs reins et les éliminent via leur urine parfois durant toute leur vie. Les leptospires peuvent survivre quelques semaines dans les milieux aquatiques ou sur les sols humides. Ils peuvent pénétrer chez l'être humain par la bouche, le nez, les yeux ou via une blessure. La contamination peut se faire soit par contact direct avec de l'urine d'un hôte naturel, soit indirectement par de l'eau ou des denrées alimentaires contaminées. Les personnes les plus exposées aux leptospires sont les personnes travaillant dans les égouts, les agriculteurs, les vétérinaires, les bouchers, les

militaires ainsi que les personnes pratiquant des sports nautiques.

En 2003, en Argentine, environ 400 cas confirmés de leptospiroses ont été dénombrés lors d'épidémies urbaines. Les inondations sont souvent à l'origine d'une augmentation du nombre de cas de cette maladie. En Europe la leptospirose est une maladie rare.

La maladie débute comme un syndrome grippal avec des courbatures et de la fièvre mais peut, dans 5 à 10 % des cas, évoluer après une semaine vers un syndrome de Weil caractérisé par une jaunisse et une insuffisance rénale. Elle peut aussi évoluer en méningo-encéphalite.

Le vaccin contre la leptospirose peut contenir une ou plusieurs sortes de leptospires. En Europe, a été développé un vaccin monovalent, contenant une seule sorte de leptospire, le *Leptospira icterohaemorrhagiae*, destiné principalement aux égoutiers. A Cuba une firme a mis au point un vaccin trivalent contenant 3 sortes de leptospires.

Le vaccin contre la leptospirose peut provoquer des réactions locales de rougeur, de gonflement et de douleur, de la fièvre, des maux de tête, des malaises, des vertiges, des nausées, des douleurs musculaires, de l'urticaire et parfois des réactions anaphylactiques.

Les vaccins contre la leptospirose contiennent du formaldéhyde et du mercure, et, certains, de l'aluminium.

(Voir Biblio 928 - 929) (Voir aussi **Aluminium**, **Formaldéhyde** et **Mercure**)

Vaccins contre la Leptospirose

SPIROLEPT (Axcell Biotechnologies / Pro Vaccine SA)

Les informations ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice de novembre 2001 reprises dans une publication de l'Office fédéral de la Santé publique de Suisse www.bag.admin.ch.

*Spirolept est un vaccin destiné à protéger les personnes à risque de plus de 18 ans contre le *Leptospira interrogans* ictéro-haemorrhagiae.*

La vaccination de base comprend 2 injections sous-cutanées à 2 semaines d'intervalle. L'immunité est généralement acquise après la seconde injection. Une injection de rappel doit avoir lieu quatre à six mois après la seconde injection de base, puis tous les 2 ans.

Il est déconseillé de procéder à la vaccination par Spirolept durant la grossesse ou l'allaitement.

Composition :

Le produit est inactivé au formol et purifié.

Leptospira interrogans ictéro-haemorrhagiae , nombre de Leptospires 200 millions d' U.I.

Formaldéhyde

Mercure (thiomersal) 80 µg

Phosphate disodique dodecahydraté 1 190 µg

Phosphate monopotassique 450 µg

Acid chlorhydrique (E 507)

Hydroxyde de sodium (E 524) pour un pH de 7,2

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 1 ml

VAX-SPIRAL (Finlay Institute , Havana, Cuba)

Les informations concernant ce vaccin proviennent de la notice élaborée par le fabricant qui date de mars 2005. Elle est disponible à l'adresse suivante : www.finlay.sld.cu/cartera/vaxspiral.

Vax-Spiral est un vaccin trivalent destiné à protéger contre certaines leptospiroses les personnes à risque de plus de 15 ans. Il est notamment recommandé aux travailleurs des rizières et des plantations de canne à sucre, aux égoutiers, aux mineurs, aux vétérinaires, aux fermiers, aux éleveurs d'animaux, au personnel des abattoirs, au personnel des entreprises de piscicultures et de traitement des poissons ainsi qu'au personnel des forces armées. Toutes les personnes pouvant entrer en contact avec l'urine d'animaux sauvages ou domestiques, en particulier dans les endroits de baignade ou les campings, bénéficieront de ce vaccin.

La vaccination de base comprend 2 injections intramusculaires espacées de 6 à 8 semaines. La seconde injection est indispensable.

Le vaccin ne peut être administré en intraveineux.

La grossesse est une contre-indication à la vaccination.

Pour le cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'injection de Vax-Spiral, un traitement médical approprié, consistant en solution injectable d'adrénaline à 0,1% , doit être disponible dans tous les centres de vaccination et être immédiatement donné.

Composition de 0,5 ml de vaccin :

Le produit est inactivé au formol, purifié et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Leptospira Ictéro-haemorrhagiae copenhageni , nombre de Leptospires entiers 50 à 80 millions

Leptospira Canicola canicola, nombre de Leptospires entiers 50 à 80 millions

Leptospira Pomona mozdok, nombre de Leptospires entiers 50 à 80 millions

Formaldéhyde

Mercure (thiomersal) 50 µg

Aluminium (Gel d'hydroxyde d'aluminium) 1 000 µg

Solution tampon pour obtenir un pH de 7,2 comprenant :

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Phosphate disodique

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Ce vaccin est conditionné en seringues de 0,5 ml ainsi qu'en flacons contenant 5, 10 et 20 doses de 0,5 ml.

La ROUGEOLE

La **rougeole** est une maladie contagieuse de l'enfance. Elle est due au virus rougeoleux. Elle débute généralement par un accès de fièvre et une inflammation catarrhale des conjonctives, du nez et du pharynx. Puis apparaît une éruption formée de petites taches rouges qui, partant de la tête, envahit le tronc et les membres. Le malade reste contagieux pendant une semaine environ, jusqu'à la disparition de l'éruption. Suit une phase de rétablissement qui peut durer une à deux semaines.

Le virus crée un état de moindre résistance, facilitant l'apparition de complications. Parmi celles-ci notons l'otite moyenne, la pneumonie et, très rarement, l'encéphalite, dont on distingue deux types, l'encéphalite morbilleuse (1 cas sur 1000 rougeoleux) et la panencéphalite sclérosante subaiguë sorte d'inflammation auto-immune du cerveau (1 cas pour 100 000 rougeoleux). Le risque de complications graves est important chez les adultes et les nourrissons qui n'ont pas bénéficié des anticorps maternels.

Les antibiotiques sont incapables de combattre le virus rougeoleux et sont donc à déconseiller car ils affaiblissent les malades. La rougeole, soignée sans antibiotiques et sans antipyrétiques, pour autant qu'elle n'atteigne pas une personne souffrant d'immunodéficience ou de grave dénutrition protéinique ou vitaminique, guérit généralement sans séquelles en laissant une immunité durable.

Les vaccins contre la rougeole ont été administrés à grande échelle aux Etats-Unis à partir de 1965. En France, la vaccination

contre la rougeole a débuté en 1983. Dans certains pays, malgré la couverture vaccinale élevée des nourrissons, le virus de la rougeole est encore à l'origine d'épidémies (voir tableau page suivante).

Afin d'éradiquer la rougeole, l'OMS a lancé un vaste programme de vaccination. Elle préconise notamment de vacciner tous les enfants hospitalisés, afin d'éviter des épidémies dans les hôpitaux. Elle encourage à vacciner contre la rougeole tout enfant qui se présente dans un service de santé, même s'il souffre d'une maladie aiguë ou s'il est séropositif pour le SIDA.

L'immunité acquise par le vaccin pouvant se révéler temporaire, il devient nécessaire, pour éviter une rougeole à l'état adulte, de revacciner périodiquement. C'est ainsi que le calendrier vaccinal 2011 de Belgique propose deux injections de vaccin ROR (vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole), la première injection à 1 an, la seconde vers 12 ans avant l'entrée dans le cycle secondaire. Mais les médecins scolaires administrent bien souvent la seconde dose déjà vers l'âge de 6 ans avant l'entrée en cycle d'études primaires. Vu les nombreux cas de rougeole apparus en Belgique et dans les pays voisins au cours de ce premier semestre 2011, le Conseil supérieur d'Hygiène en Belgique recommande pour les enfants une troisième dose de ROR, à prendre entre l'âge de 6 mois et de 12 mois.

Ce vaccin contient des virus vivants, il peut occasionner des effets secondaires légers à très graves.

(Voir Biblio 864 - 867 ; 930 - 934)

(Voir aussi **Albumine**, **Gélatine** et **Sucres**)

(Voir également plus loin

Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole)

ROUGEOLE ET COUVERTURE VACCINALE

	Pays	Cas notifiés de rougeole en 2007	Nombre de cas de rougeole en 2007 par million d'habitants	Couverture vaccinale chez les enfants de 1 an , en %				
				Année 1990	Année 2000	Année 2005	Année 2006	Année 2007
1	REPUBLIQUE ARABE SYRIENNE	403	20	87	96	98	98	98
2	ROUMANIE	353	22	92	98	97	95	97
3	EGYPTE	1684	22	86	98	98	98	97
4	UKRAINE	1005	27	...	99	96	98	98
5	MAROC	2248	28	79	93	97	95	95
6	ISRAEL	539	78	91	97	95	95	97
7	CHINE	109 023	82	98	85	86	93	94
8	OUZBEKISTAN	863	137	...	99	99	95	99
9	REPUBLIQUE POPULAIRE DEMOCRATIQUE DE COREE	3550	149	98	78	96	96	99
10	ARABIE SAOUDITE	4648	188	88	94	96	95	96
11	THAILANDE	3893	189	80	94	96	96	96
12	QATAR	361	429	79	91	99	99	92

Vaccins contre la Rougeole

ATTENUVAX (Merck & Co., Inc.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 11-07-1995 et d'une monographie des Etats-Unis du 26-02-2002.

Attenuvax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rougeole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

Ce vaccin ne sera pas administré à une femme enceinte. Une grossesse doit être évitée dans les 3 mois qui suivent la vaccination d'une femme en âge de concevoir. La plus grande prudence est requise en cas d'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

De graves réactions allergiques, y compris une réaction anaphylactique, peuvent survenir après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur aura toujours à sa disposition une solution d'adrénaline à 0,1% qu'il pourra immédiatement injecter lors de la survenue éventuelle de telles réactions.

Composition du lyophilisat :

La souche Moraten est originellement dérivée de la variété Enders de la souche Edmonston.

*Le virus est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet** .*

Le milieu de culture est le Medium 199 contenant acides aminés, vitamines, solution tampon de sels minéraux. Ce milieu est supplémenté en sérum foetal de veau. On y ajoute aussi du SPGA (sucrose, phosphate, glutamate et albumine humaine) comme stabilisant et de la néomycine.

Virus de la rougeole, souche Moraten	min.	1 000 TCID ₅₀
Néomycine (antibiotique)	environ	25 µg
Sorbitol (sucre)		14 500 µg
Sucrose (sucre ordinaire)		1900 µg
Gélatine hydrolysée d'origine bovine		14 500 µg

Albumine humaine		300 µg
Sérum de foetus de veau	max.	1 ppm
Glutamate		
Phosphate de sodium		
Chlorure de sodium		
Ethanol (alcool)		
Autres substances tampons et résidus du milieu de culture		

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

MORATEN Berna (Berna Biotech)

Moraten Berna est un vaccin à virus vivant atténué contre la rougeole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Ce vaccin est contre-indiqué durant la grossesse.

Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryons de poulet**.

Virus de la rougeole, souche Edmonston-Zagreb min. 1 000 TCID₅₀

Lactose (sucre)

D-Sorbitol (sucre)

Gélatine modifiée

Lactalbumine hydrolysée

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

RIMEVAX (SmithKline Beecham Biologicals)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 10-01-1995.

Rimevax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rougeole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 15 mois.

Ce vaccin est contre-indiqué chez la femme enceinte. Il peut être administré en période d'allaitement, après exclusion d'une nouvelle grossesse et en assurant une contraception pendant les 3 mois qui suivent la vaccination.

Il est recommandé de surveiller le patient pendant 30 minutes après l'injection de ce vaccin. Le traitement proposé en cas de survenue d'une réaction allergique sévère ou d'un choc anaphylactique survenant après l'injection de ce vaccin est le suivant :

pose d'un garrot proximal, injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire d'une solution d'adrénaline à 0,1%, dont la posologie sera laissée à la discrétion du médecin traitant, administration de bronchodilatateur comme de l'aminophylline en intraveineux, injection de corticostéroïdes en intraveineux, administration de substitut de plasma sanguin en cas de choc.

Composition du lyophilisat :

Le virus est **multiplié sur cellules d'embryons de poulet**.

Virus de la rougeole, souche Schwarz min. 1 000 TCID₅₀

Néomycine sulfate (antibiotique) max. 25 µg

Lactose (sucre) max. 32 mg

Mannitol (sucre) max. 8 mg

Sorbitol (sucre) max. 6 mg

Acides aminés max. 8 mg

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

devient difficile de croire à l'efficacité de ce vaccin.

(Voir Bibliographie 864 - 867 ; 935 - 956)

Le vaccin contre les oreillons contient des virus vivants. Il peut occasionner des effets secondaires sérieux .

(Voir aussi **Albumine** , **Gélatine** et **Sucres**)
(Voir également plus loin
Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole)

EPIDEMIES D'OREILLONS ET ETAT VACCINAL

Pays Région	Année de début de la vaccination contre les oreillons	Période épidémique considérée	Nombre total de cas	Nombre de malades dont le statut vaccinal est connu	% de malades non vaccinés	% de malades vaccinés avec 1 dose de MMR	% de malades vaccinés avec 2 doses ou plus de MMR
Angleterre Walsall	1988	01-01-2000 au 31-12-2000	200	200	32	49,5	18,5
Irlande Région Mid- West	1988	01-01-2004 au 31-12-2008	186	146	17	47	36
Etats-Unis Université du Kansas	1977	01-02-2006 au 08-05-2006	174	169	0	1,2	98,8
Luxembourg	1986	18-08-2008 au 28-12-2008	29	10	50	10	40
Angleterre Ile d'Anglesey	1988	27-12-2008 au 29-01-2009	23	23	4,3	8,7	87
Israël District Jérusalem	1984	13-09-2009 au 7-12-2009	173	165	12,1	17,6	70,3
République yougoslave de Macédoine	1983	01-01-2008 au 30-06-2009	16 352	12 972	21,3	40,4	38,3
Canada Ontario	1969	01-09-2009 au 10-06-2010	134	114	16,6	55,3	28,1
Pays-Bas	1987	01-12-2009 au 20-04-2010	172	164	30	9	62
Angleterre Oban, Ecosse	1988	29-11-2010 au 31-01-2011	119	116	26	28,4	45,6

Vaccins contre les Oreillons

MUMPSVAX (Merck & Co., Inc.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 11-07-1995 et d'une monographie des Etats-Unis de septembre 2002.

Mumpsvox est un vaccin à virus vivant destiné à prévenir les oreillons. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

Avant de procéder à la vaccination le vaccinateur devrait savoir quels sont les vaccins reçus par la personne à vacciner et devrait déterminer son état de santé. Avant chaque vaccination avec Mumpsvox, le vaccinateur devrait informer la personne à vacciner, son parent ou son tuteur, des bénéfices et des risques de cette vaccination.

Ce vaccin ne sera pas administré à une femme enceinte. Une grossesse doit être évitée dans les 3 mois qui suivent la vaccination d'une femme en âge de concevoir. La plus grande prudence est requise en cas d'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

En cas de réaction anaphylactique grave après l'administration de ce vaccin, une injection d'adrénaline à 0,1% constitue la base du traitement.

Composition du lyophilisat :

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B		min.	20 000 TCID ₅₀
Néomycine	environ		25 µg
Sorbitol (sucre)			14 500 µg
Sucrose (sucre ordinaire)			1 900 µg
Glutamate			
Chlorure de sodium			
Phosphate de sodium			
Albumine humaine			300 µg
Gélatine hydrolysée d'origine bovine			14 500 µg
Sérum de foetus de veau		max 1 ppm	(partie par million)
Autres substances tampons		traces	
Milieu de culture 199			

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Rougeole-Oreillons

M-M VAX (Merck & Co., Inc.)

M-M Vax est un vaccin contre la rougeole et les oreillons. C'est en fait une combinaison du vaccin ATTENUVAX et du vaccin MUMPSVAX. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, peuvent se retrouver dans les notices et monographies de ATTENUVAX et MUMPSVAX.

M-M Vax est un vaccin à virus vivants atténués contre les oreillons et la rougeole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Ce vaccin ne sera pas administré à une femme enceinte. Une grossesse doit être évitée dans les 3 mois qui suivent la vaccination d'une femme en âge de concevoir. La plus grande prudence est requise en cas d'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

En cas de réaction anaphylactique grave après l'administration de ce vaccin, une injection d'adrénaline à 0,1% constitue la base du traitement.

Composition du lyophilisat :

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B		min.	20 000 TCID ₅₀
Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston		min.	1 000 TCID ₅₀
Néomycine (antibiotique)	environ		25 µg
Sorbitol (sucre)			
Sucrose (sucre ordinaire)			
Ethanol (alcool)			

Glutamate
 Chlorure de sodium
 Phosphate de sodium
 Albumine humaine
 Gélatine hydrolysée d'origine bovine
 Sérum de fœtus de veau

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour

0,5 ml

La RUBEOLE

La **rubéole** est une maladie bénigne, contagieuse, de l'enfance. Elle est due à un virus qui vit chez les êtres humains. La contamination est essentiellement interhumaine, par inhalation de particules virales. La rubéole se manifeste par une éruption, plus discrète que celle de la rougeole, et qui ne dure que quelques jours. Une légère hausse de température, un gonflement des ganglions du cou et de la tête permettent d'orienter le diagnostic. Parfois peuvent apparaître des douleurs articulaires et

du purpura, taches hémorragiques au niveau de la peau. Dans 1 cas sur 6000 survient une encéphalite. La rubéole guérit généralement sans séquelles et laisse place à une immunité durable.

Ce n'est que lorsque le virus touche une femme enceinte qu'il peut se révéler dangereux car il peut passer la barrière placentaire et attaquer le fœtus. L'infection du fœtus par le virus de la rubéole peut amener des complications chez celui-ci. C'est la rubéole congénitale.

RUBEOLE ET RUBEOLE CONGENITALE EN 2007

Pays	Nombre de cas de rubéole	Nombre de cas de rubéole congénitale	Nombre de cas de rubéole congénitale pour 100 cas de rubéole	Nombre de cas de rubéole congénitale par 10 millions d'habitants
AUSTRALIE	36	2	5,555	0,096
BRESIL	8672	17	0,196	0,089
POLOGNE	22890	1	0,004	0,026
ROYAUME-UNI	31	1	3,226	0,016
MONGOLIE	6363	0	0	0
UKRAINE	5822	0	0	0
CHILI	4236	0	0	0
TURQUIE	644	0	0	0
ARGENTINE	96	0	0	0

Ces complications risquent surtout d'être redoutables lorsque le virus attaque le fœtus au cours des trois premiers mois de la grossesse. Il peut alors être à l'origine d'une fausse couche ou provoquer des malformations cardiaques, attaquer les yeux induisant une cataracte et la cécité, atteindre l'oreille interne et provoquer une surdité, engendrer une anémie et un retard de croissance intra-utérin. Lors d'épidémies de

rubéole, il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas entrer en contact avec des rubéoleux ni avec des personnes susceptibles de transporter le virus. Néanmoins la rubéole congénitale reste une affection rare comme l'indique le tableau ci-dessus.

Le virus de la rubéole a été découvert en 1962. Ce virus résiste mal à une température de -4°C et à une température de + 20°C, mais peut se

conserver des années à – 70°C. Le seul hôte naturel du virus est l'être humain. Ce virus ne se reproduit que difficilement sur cultures de tissus animaux et la fabrication de vaccin anti-rubéoleux fait appel à des cultures de cellules humaines. Les premiers vaccins anti-rubéoleux datent de 1966.

Ce vaccin est généralement administré conjointement avec le vaccin de la rougeole et des oreillons. Le vaccin ROR (MMR) n'est pas dénué d'effets secondaires.

(Voir Biblio 864 - 867 ; 957)
(Voir aussi **Albumine** , **Gélatine** et **Sucres**)
(Voir également plus loin
Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole)

Vaccins contre la Rubéole

MERUVAX II (Merck & Co., Inc. / Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 11-07-1995.

Meruvax II est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Meruvax II ne sera pas administré à une femme enceinte. Si cette vaccination est administrée à une femme en âge de concevoir, celle-ci devra éviter une grossesse dans les 3 mois qui suivent la vaccination. La prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Les médicaments nécessaires au traitement d'un éventuel choc anaphylactique, notamment l'adrénaline, doivent être tenus à portée de main lors de la vaccination avec Meruvax II.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI -38 de fibroblastes pulmonaires.***

Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute » min. 1 000 TCID₅₀

Néomycine (antibiotique)

Sorbitol (sucre)

Sucrose (sucre ordinaire)

Glutamate

Chlorure de sodium

Phosphate de sodium

Albumine humaine

Gélatine hydrolysée d'origine bovine

Sérum de foetus de veau

Minimum Essential Medium (MEM) contenant acides aminés, vitamines et sels de solution tampon

Composition du solvant : *Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml*

RUDIVAX (Aventis Pasteur MSD SNC)

La première autorisation de mise sur le marché français de ce vaccin date du 12-09-1988.

Les renseignements, ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 02-04-1999.

Rudivax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

La grossesse constitue en principe une contre-indication, mais une vaccination effectuée au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas une interruption volontaire de grossesse.

Composition de la poudre :

Virus vivants atténués de la rubéole, souche Wistar RA 27/3 M min. 1 000 TCID₅₀

Néomycine (antibiotique) traces

Composition du solvant : *Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml*

ERVEVAX (SmithKline Beecham Biologicals)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 28-08-1989 et du 29-04-1997.

Ervevax est un vaccin à virus vivant atténué contre la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

La vaccination contre la rubéole est formellement contre-indiquée durant la grossesse. La possibilité d'un effet tératogène après l'administration accidentelle d'Ervevax en début de grossesse ne peut être exclue. Si le vaccin est destiné à une femme en âge de procréer, il faut s'assurer de l'absence de grossesse au moment de la vaccination et prévoir une contraception durant les 3 mois qui suivent cette vaccination. Ce vaccin peut être administré à une femme qui allaite, après exclusion d'une nouvelle grossesse et sous contrôle anticonceptionnel strict durant une période de 3 mois.

La personne vaccinée devrait rester sous surveillance pendant 30 minutes après la vaccination. Il est recommandé au vaccinateur de toujours avoir à sa disposition une solution d'adrénaline injectable pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines.***

Virus de la rubéole, souche RA 27/3		min.	1 000 TCID ₅₀
Néomycine sulfate (antibiotique)	max.	25 µg	
Sérum albumin.	max.	1 mg	
Lactose (sucre)	max.	32 mg	
Mannitol (sucre)	max.	8 mg	
Sorbitol (sucre)	max.	6 mg	
Acides aminés	max.	8 mg	

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Rougeole-Rubéole

M-R VAX II (Merck & Co., Inc.)

M-R VAX II est un vaccin destiné à prévenir la rougeole et la rubéole. Il combine en fait le vaccin ATTENUVAX et le vaccin MERUVAX II. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices et monographies de ATTENUVAX et MERUVAX II.

M-R VAX II est un vaccin à virus vivants atténués destiné à prévenir la rougeole et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée (0,5 ml).

M-R Vax II ne sera pas administré à une femme enceinte. Si cette vaccination est administrée à une femme en âge de concevoir, celle-ci devra éviter une grossesse dans les 3 mois qui suivent la vaccination. La prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Lors d'une vaccination avec M-R Vax II, les médicaments nécessaires au traitement d'un éventuel choc anaphylactique, notamment l'adrénaline, doivent être tenus à portée de main.

Composition du lyophilisat :

*La souche rougeoleuse Moraten est originellement dérivée de la variété Enders de la souche Edmonston. Ce virus est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI -38 de fibroblastes pulmonaires.***

Virus de la rougeole, souche Moraten	min.	1 000 TCID ₅₀
Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute »	min.	1 000 TCID ₅₀

Néomycine	(antibiotique)	environ	25 µg
Sorbitol	(sucre)		14 500 µg
Sucrose	(sucre ordinaire)		1 900 µg
Glutamate			
Chlorure de sodium			
Phosphate de sodium			
Albumine humaine			300 µg
Gélatine hydrolysée d'origine bovine			14 500 µg
Sérum de foetus de veau			max 1 ppm
Autres substances du milieu culture			traces

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Oreillons-Rubéole

BIAVAX II (Merck & Co., Inc.)

Biavax II est un vaccin destiné à prévenir les oreillons et la rubéole. Il combine en fait le vaccin MUMPSVAX et le vaccin MERUVAX II. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices et monographies de MUMPSVAX et MERUVAX II.

Biavax II est un vaccin à virus vivants atténués destiné à prévenir les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée (0,5 ml).

Biavax II ne sera pas administré à une femme enceinte. Si cette vaccination est administrée à une femme en âge de concevoir, celle-ci devra éviter une grossesse dans les 3 mois qui suivent la vaccination. La prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Lors d'une vaccination avec Biavax II, les médicaments nécessaires au traitement d'un éventuel choc anaphylactique, notamment l'adrénaline, doivent être tenus à portée de main.

Composition du lyophilisat :

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**.

Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI -38 de fibroblastes pulmonaires**.

Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B	min.	20 000 TCID ₅₀
Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute »	min.	1 000 TCID ₅₀

Néomycine	(antibiotique)	environ	25 µg
Sorbitol	(sucre)		14 500 µg
Sucrose	(sucre ordinaire)		1 900 µg
Glutamate			
Chlorure de sodium			
Phosphate de sodium			
Albumine humaine			300 µg
Gélatine hydrolysée d'origine bovine			14 500 µg
Sérum de foetus de veau			max 1 ppm
Autres substances tampons			traces
Milieu de culture 199			

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Rougeole-Oreillons--Rubéole (ROR ou MMR)

Au début de la vaccination avec un vaccin contenant les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, on a cru que l'immunité conférée par ce vaccin serait aussi efficace que

l'immunité créée naturellement par une attaque de ces trois maladies, autrement dit qu'une seule dose de ce vaccin suffirait à immuniser pour la vie entière contre la rougeole, les

oreillons et la rubéole. Mais comme ces maladies se déclarent encore dans des populations à couverture vaccinale élevée, et chez des sujets correctement vaccinés, l'injection d'une seconde dose de ce vaccin a été préconisée dans les années 90.

Le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR en français et MMR en anglais) a fait couler beaucoup d'encre depuis la publication d'un article du docteur Wakefield en février 1998. Cet article établissait une relation possible entre le vaccin MMR, des lésions intestinales et l'autisme. Le docteur Wakefield fut accusé d'avoir falsifié les résultats des investigations effectuées sur 12 enfants atteints de dysfonction cérébrale. La polémique qui s'ensuivit déboucha sur une enquête du GMC, le General Medical Council, l'équivalent en Angleterre de l'Ordre des Médecins, qui décida en mai 2010 d'interdire au docteur Wakefield toute pratique médicale en Angleterre. Il est apparu depuis lors que les résultats de l'étude de 1998 concernant les lésions intestinales et le dysfonctionnement cérébral remarqués après le vaccin MMR, n'avaient pas été falsifiés. Sept des enfants, investigués par le team du docteur Wakefield, avaient d'ailleurs déjà fait l'objet d'une précédente investigation par d'autres médecins qui aboutissaient aux mêmes résultats. Le professeur Walker-Smith en avait fait une communication le 20 décembre 1996 lors d'une rencontre scientifique ayant trait aux maladies intestinales.

Entretemps, d'autres chercheurs ont également trouvé un lien possible entre le vaccin MMR et l'autisme.

D'autres encore, pour expliquer la croissance exponentielle des cas d'autisme ces 30 dernières années, ont exploré de nouvelles pistes.

Le docteur Schultz et le docteur Good ont établi un parallèle entre l'augmentation des cas d'autisme et l'usage croissant du paracétamol, un médicament donné couramment comme antidouleur et fébrifuge. Le nombre de cas d'autisme faisant suite à l'administration conjointe du MMR et du paracétamol est en effet plus important que le nombre de cas d'autisme constaté après l'administration conjointe du MMR et de l'ibuprofène, un médicament anti-inflammatoire.

Le docteur Ratajczak examine le lien possible entre l'autisme et les résidus d'ADN humain qui contaminent certains vaccins. Cet ADN humain, provient, comme nous l'avons déjà dit, des cultures cellulaires issues de tissus d'embryons

humains avortés, cultures cellulaires utilisées pour la fabrication de certains vaccins. Cet ADN humain est capable de s'intégrer facilement au génome d'un être humain. Il peut s'intégrer notamment à l'ADN des cellules nerveuses et causer une inflammation du cerveau. L'ADN humain résiduel des vaccins devient ainsi source de dysfonctionnement cérébral, dysfonctionnement qui peut, entre autre, mener à l'autisme. Les pics d'incidence d'autisme constatés aux USA et en Angleterre, par exemple en 1988 et 1995, vont de pair avec un usage intensif de certains vaccins fabriqués grâce à ces cultures cellulaires de tissus provenant d'embryons humains avortés. Le vaccin contre la rubéole, présent dans le MMR, et les vaccins contre la varicelle, sont produits sur cultures de tissus embryonnaires humains avortés. En 1988, aux USA, une seconde dose de MMR fut préconisée à des groupes d'enfants qui ne réagissaient pas suffisamment à une première dose de ce vaccin, et en 1995 commencèrent aux USA les campagnes de vaccination contre la varicelle.

Le docteur Kane, lui, suggère une relation possible entre l'incidence accrue de l'autisme et l'exposition du fœtus et du nouveau-né aux radiations électromagnétiques des technologies sans fil.

Le docteur Divan établit et confirme le lien entre les troubles comportementaux rencontrés chez les enfants de 7 à 14 ans et l'exposition de ces enfants durant leur vie foetale et leurs premières années de vie aux ondes des téléphones portables.

Le docteur Thornton remarque que, pour l'ensemble des Etats-Unis, une relation quasi linéaire existe pour la période 1992-2003 entre le nombre de cas d'autisme diagnostiqués dans les écoles et le nombre de téléphones mobiles vendus.

La vague d'autisme est-elle due au vaccin MMR, associé ou non au paracétamol, au mercure des autres vaccins dont nous avons déjà parlé, aux résidus d'ADN humain qui contamaine certains vaccins, aux champs électromagnétiques artificiels dans lesquels sont maintenant plongés les cerveaux des enfants en croissance, ou a-t-elle encore d'autres causes ?

Le débat sur la relation entre le vaccin MMR et l'autisme n'est certainement pas encore clos. Mais ce vaccin peut aussi provoquer des effets secondaires autres que l'autisme, effets secondaires qui ne sont ni rares ni dénué de dangers.

Une étude parue en 2011 a examiné l'incidence de certains effets secondaires survenus après

administration d'un vaccin MMR fabriqué en Iran par l'Institut Razi (Razi Vaccine and Serum Research Institute). Il s'agissait de déterminer avec quelle fréquence survenaient les effets secondaires suivants :

- la parotidite, une inflammation de la glande salivaire parotide,
- les convulsions accompagnées de fièvre,
- les convulsions sans fièvre,
- les encéphalopathies, des inflammations du cerveau,
- et les réactions anaphylactiques.

Cette étude a porté sur un total de 43 447 vaccinés. 14 109 enfants ont été observés après avoir reçu leur première dose de vaccin MMR à l'âge de 1 an, 29 338 ont été observés après avoir reçu une dose de rappel de ce vaccin entre 4 et 6 ans. La surveillance des vaccinés portait sur une période de 4 semaines après l'injection. Comme on peut le voir dans le tableau qui suit, l'inflammation de la glande salivaire parotide était l'effet secondaire observé le plus fréquent.

EFFETS SECONDAIRES APRES VACCIN MMR EN IRAN

<i>Effet secondaire observé</i>	<i>Première administration de MMR à l'âge de 1 an</i>		<i>Seconde administration de MMR entre 4 et 6 ans</i>	
	<i>Incidence en %</i>	<i>1 cas pour... vaccinations</i>	<i>Incidence en %</i>	<i>1 cas pour... vaccinations</i>
Parotidite	1,04	96	2,13	47
Convulsions avec fièvre	0,0567	1 764	0,17	5 882
Convulsions sans fièvre	0,0496	2 016		
Encéphalopathie	0,0071	14 085	0,0034	29 412
Réactions anaphylactiques	0,0071	14 085	0,0034	29 412

L'examen d'autres études montre que le vaccin MMR peut provoquer de la fièvre dans 1 cas pour 6 vaccinations, des éruptions cutanées dans 1 cas sur 20 vaccinations, et des gonflements des glandes au niveau du cou et des joues. Dans 1 cas sur 4 vaccinations ce vaccin induit des douleurs et raideurs articulaires, en particulier chez les adolescents et chez les femmes. Il peut encore déclencher une orchite, un gonflement des testicules. Des troubles cérébraux sont également décrits comme étant des effets secondaires de cette vaccination : surdité, paralysie des nerfs qui commandent aux muscles des globes oculaires, ainsi que des encéphalopathies, inflammations du cerveau.

Le vaccin MMR peut encore donner des convulsions hyperthermiques dans 1 cas pour 3000 vaccinations. Si la partie « oreillons » du vaccin MMR a été fabriquée avec la souche virale Urabe, le vaccin MMR peut provoquer des convulsions hyperthermiques dans 1 cas pour 1500 vaccinations et une méningite aseptique dans 1 cas pour 10 000 à 15 000 vaccinations.

Dans 1 cas pour 24 000 vaccinations peut survenir un trouble du système immunitaire avec un purpura thrombocytopénique, maladie qui se

manifeste par des hémorragies dues à une chute du nombre des plaquettes sanguines. Des réactions anaphylactiques, c'est-à-dire des réactions allergiques graves, peuvent survenir dans les secondes, dans les minutes ou dans les heures qui suivent cette vaccination. La fréquence de ces accidents est de 1,8 cas par million de doses injectées. En 2004, au Brésil, eut lieu une campagne de vaccination de masse avec le vaccin MORUPAR de la firme Chiron. Il y eut 115,6 cas de réactions anaphylactiques par million de doses injectées, ce qui fit immédiatement suspendre l'emploi de ce produit.

La fréquence des effets secondaires observés après le vaccin MMR peut varier suivant les vaccins utilisés. Ainsi, pour les convulsions hyperthermiques, une étude australienne de juin 2010 rapporte 1 cas pour 6753 vaccinations, le VAERS (Vaccine Adverse Event Report), organisme officiel des Etats-Unis auquel sont rapportés les effets secondaires des vaccins, note 1 cas pour 3000 vaccinations, l'étude iranienne de 2011, comme indiqué dans le tableau qui précède, mentionne 1 cas pour 1764 vaccinations, une étude anglaise de mars 2007 signale 1 cas pour 1150 vaccinations.

(Voir Biblio 292 ; 873 ; 958 - 998)

M-M-R II (Merck Frosst Canada Ltée)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie des Etats-Unis du 26 février 2009.

M-M-R II est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est en fait une combinaison des trois vaccins ATTENUVAX, MUMPSVAX et MERUVAX (normes de Merck Frosst). Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée (0,5 ml) dès l'âge de 12 mois.

Le vaccin ne doit pas être administré à des femmes enceintes, et, si l'on doit vacciner des femmes en âge de concevoir, ce sera sous le couvert d'une méthode contraceptive durant 3 mois. Il faut user de prudence lorsqu'on administre ce vaccin à une femme qui allaite, le virus de la rubéole pouvant passer dans le lait maternel.

De graves réactions allergiques, y compris une réaction anaphylactique, peuvent survenir après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur aura toujours à sa disposition une solution d'adrénaline à 0,1% qu'il pourra immédiatement injecter lors de la survenue éventuelle de telles réactions.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38.***

Pour le virus de la rougeole et des oreillons, le milieu de culture est le milieu 199, contenant acides aminés, vitamines et solution salée tamponnée. Ce milieu est supplémenté en sérum de veau foetal. On y ajoute aussi comme stabilisateur du SPGA (sucrose, phosphate, glutamate et albumine humaine recombinée) et de la néomycine.

Le milieu de culture utilisé pour la multiplication du virus de la rubéole est le milieu MEM (Minimum Essential Medium), solution salée tamponnée contenant des vitamines et des acides aminés, supplémentée de sérum de veau foetal, auquel on a ajouté de l'albumine humaine recombinée (produite par un OGM) et de la néomycine.

Du sorbitol et un stabilisateur à base de gélatine hydrolysée sont ajoutés aux récoltes de chacun des trois virus.

<i>Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston</i>	<i>min. 1 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B</i>	<i>min. 5 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute »</i>	<i>min. 1 000 TCID₅₀</i>
<i>Néomycine sulfate (antibiotique)</i>	<i>25 µg</i>
<i>Sorbitol (sucre)</i>	<i>14 500 µg</i>
<i>Gélatine hydrolysée</i>	<i>14 500 µg</i>
<i>Milieu 199 avec sels de Hanks</i>	<i>3 300 µg</i>
<i>Phosphate de sodium monobasique</i>	<i>3 100 µg</i>
<i>Phosphate de sodium dibasique (anhydre)</i>	<i>2 200 µg</i>
<i>Sucrose (sucre ordinaire)</i>	<i>1 900 µg</i>
<i>Bicarbonate de sodium</i>	<i>500 µg</i>
<i>Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle)</i>	<i>100 µg</i>
<i>Phosphate de potassium dibasique (anhydre)</i>	<i>30 µg</i>
<i>Monohydrate de glutamate monosodique</i>	<i>20 µg</i>
<i>Phosphate de potassium monobasique</i>	<i>20 µg</i>
<i>Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH)</i>	<i>3,4 µg</i>
<i>Albumine humaine recombinée (produite par un OGM) max.</i>	<i>300 µg</i>
<i>Sérum de veau foetal max.</i>	<i>1 ppm</i>

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables environ 0,7 ml.

M-M-R VAX (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements, ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 11-07-1995 et du 19-09-2005.

M-M-R VAX est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée (0,5 ml).

M-M-R VAX ne sera pas administré à une femme enceinte. Si cette vaccination est administrée à une femme en âge de concevoir, celle-ci devra éviter une grossesse dans les 3 mois qui suivent la vaccination. La prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Des mesures thérapeutiques efficaces doivent pouvoir être prises immédiatement pour parer à un éventuel choc anaphylactique qui surviendrait suite à l'administration de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38.***

<i>Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston</i>	<i>min.</i>	<i>1 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B</i>	<i>min.</i>	<i>5 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute »</i>	<i>min.</i>	<i>1 000 TCID₅₀</i>

Néomycine sulfate (antibiotique) 25 µg

Dihydrogénophosphate de sodium

Phosphate disodique

Hydrogénocarbonate de sodium

Dihydrogénophosphate de potassium

Medium 199

Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle)

Albumine humaine

Gélatine de porc

Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH)

L-Glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût)

Sorbitol (sucre)

Saccharose (sucre ordinaire)

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables environ 0,7 ml

M-M-R VAXPRO (Sanofi Pasteur MSD SNC)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 05-05-2006.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 04-08-2008 et du 18-08-2011.

M-M-R VAXPRO est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est destiné à la prévention de ces maladies chez les sujets âgés de 12 mois ou plus. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée (0,5 ml) dans la région antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et dans la partie supérieure du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. La voie sous-cutanée est impérative chez les sujets porteurs d'un trouble de la coagulation.

M-M-R VAXPRO ne sera pas administré à une femme enceinte. Si cette vaccination est administrée à une femme en âge de concevoir, celle-ci devra éviter une grossesse dans les 3 mois qui suivent la vaccination. La prudence s'impose lors de l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, le vaccinateur doit surveiller la personne qu'il vient de vacciner avec ce vaccin. Il devra avoir sous la main un traitement

médical approprié pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**

Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38**

Virus de la rougeole, variété Enders de la souche Edmonston	min. 1 000 DICC ₅₀
Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn B	min. 12,5 x 1 000 DICC ₅₀
Virus de la rubéole, souche RA 27/3 du « Wistar Institute »	min. 1 000 DICC ₅₀

Néomycine	(antibiotique)
Phosphate de sodium	
Phosphate de potassium	
Milieu 199 avec sels de Hanks	
Milieu EMEM	(Milieu minimum essentiel de Eagle)
Gélatine hydrolysée	
Rouge de phénol	(phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH)
L-Glutamate de sodium	(E 621) (exhausteur de goût)
Sorbitol	(sucre)
Saccharose	(sucre ordinaire)
Bicarbonate de sodium	
Acide chlorhydrique	(E 507) (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium	(E 524) (pour ajuster le pH)

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour faire 0,5 ml

PLUSERIX (Smith Kline)

Le vaccin Pluserix contenant la souche Urabe du virus des oreillons n'est plus commercialisé.

Pluserix est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable.

Composition :

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines.**

Virus de la rougeole, souche Schwarz	min. 1 000 TCID ₅₀
Virus des oreillons, souche Urabe Am 9	min. 20 000 TCID ₅₀
Virus de la rubéole, souche RA 27/3	min. 1 000 TCID ₅₀
Néomycine sulfate (antibiotique)	max. 25 µg
Stabilisat. Dérog. n°42/812	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

PRIORIX (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 26-02-1998, du 11-05-2001 et du 14-06-2004.

Priorix est un vaccin à virus vivants, atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. L'immunisation de base consiste en une seule injection sous-cutanée à partir de l'âge de 15 mois. Un rappel est conseillé à l'âge de 12 ans.

Ce vaccin est contre-indiqué en cas de grossesse. Une grossesse doit être évitée dans les 3 mois qui suivent la vaccination d'une femme en âge de concevoir. Il y a peu de données concernant la vaccination des femmes qui allaitent. La plus grande prudence est donc requise en cas d'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, un traitement médicamenteux adéquat et une assistance médicale appropriée doivent toujours être disponibles afin de parer immédiatement à une rare réaction anaphylactique consécutive à l'administration de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**
Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**
Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5**

Virus de la rougeole, souche Schwarz	min.	10 ^{3,0}	DICC ₅₀
Virus des oreillons, souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn	min.	10 ^{3,7}	DICC ₅₀
Virus de la rubéole, souche WISTAR RA 27/3	min.	10 ^{3,0}	DICC ₅₀

Sulfate de Néomycine (antibiotique)	max.	25 µg
Albumine de sérum humain		1 000 µg

Ce produit est indiqué dans les notices qui accompagnent le vaccin depuis le 26-02-1998 jusqu'au 14-06-2004. Après cette date, ce produit n'est plus signalé dans les notices.

Lactose (sucre)
Mannitol (E421) (sucre)
Sorbitol (E420) (sucre)
Acides aminés pour injection

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

R.O.R. VAX (Aventis Pasteur MSD SNC)

Ce vaccin est vendu en France depuis le 01-02-1994.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site www.therapeutique.info.

Le R-O-R VAX est un vaccin à virus vivants, atténués, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée.

Ce vaccin est déconseillé aux femmes enceintes. Il n'existe que peu de données concernant l'utilisation de ce vaccin chez des femmes qui allaitent.

Composition du lyophilisat :

Le virus vivant, atténué, de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**
Le virus vivant, atténué, des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet**
Le virus vivant, atténué, de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines WI 38**

Virus de la rougeole, souche Edmonston 749 D	min.	1 000	TCID ₅₀
Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn	min.	5 000	TCID ₅₀
Virus de la rubéole, souche RA 27/3 M du « Wistar Institute »	min.	1 000	TCID ₅₀

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Bicarbonate de sodium
Milieu de culture 199
Milieu EMEM (Milieu minimum essentiel de Eagle)
Néomycine (antibiotique)
Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH)
Albumine humaine
Sorbitol (E420) (sucre)
Phosphate monopotassique et phosphate dipotassique,
Gélatine hydrolysée 14 µg
Saccharose (sucre ordinaire)
L-glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût)
Résidus d'oeuf

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

TRIMOVAX MERIEUX (Sanofi Pasteur Ltd,Thaïlande / Sanofi Pasreur SA, France)

La première autorisation de mise sur le marché thaïlandais de ce vaccin date du 24-05-1989. Les renseignements ci-dessus, très succints, sont tirés d'une monographie du 30-01-2003 destinée à la Thaïlande

Trimovax Merieux est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Il s'administre par voie sous-cutanée (0,5 ml).

Ce vaccin est contre-indiqué en cas de grossesse. Une grossesse doit être évitée dans les 3 mois qui suivent la vaccination.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rougeole est **multiplié sur culture primaires de cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus des oreillons est **multiplié dans des oeufs de poules fécondés.***

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines.***

<i>Virus de la rougeole, souche Schwarz</i>	<i>min.</i>	<i>1 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus des oreillons, souche Urabe AM-9</i>	<i>min.</i>	<i>5 000 TCID₅₀</i>
<i>Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3 M</i>	<i>min.</i>	<i>1 000 TCID₅₀</i>

Albumine humaine

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

La VARICELLE

La **varicelle** est une maladie d'enfance, très contagieuse, caractérisée par une éruption accompagnée de démangeaisons. Cette éruption atteint surtout le visage et le tronc. Elle est constituée par des boutons qui, successivement, au fil des jours, prennent naissance et se transforment en vésicules remplies d'un liquide jaune dans lequel se retrouve le virus de la varicelle, cause de la maladie. Les vésicules sèchent et forment des croûtes. La maladie dure environ trois semaines. La varicelle est une maladie bénigne. Il peut cependant y avoir des lésions de grattage qui ont tendance à se surinfecter. Rarement le virus de la varicelle donne lieu à une varicelle hémorragique, avec éruption cutanée hémorragique et foyers hémorragique dans les vésicules. La pneumonie varicelleuse est extrêmement rare, et la méningo-encéphalite varicelleuse est généralement de pronostic bénin.

Les vaccins contre la varicelle sont des vaccins récents. Le vaccin monodose contre la varicelle est apparu pour la première fois aux USA en

1995, suivi 10 ans plus tard par le vaccin quadrivalent MMRV, vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole auquel a été ajouté le vaccin contre la varicelle. Des études ont été menées pour savoir s'il était intéressant de donner le vaccin monodose anti-varicelle en même temps que le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR ou MMR) ou s'il était plus intéressant de ne donner qu'une seule injection du vaccin quadrivalent. Il est apparu que l'injection séparée du vaccin monodose et du MMR, donnait les mêmes résultats que l'injection du MMRV. Le MMRV provoque les mêmes effets secondaires que les deux vaccins injectés séparément. Cependant, le MMR, nous l'avons vu, provoque des convulsions hyperthermiques dans 1 cas pour 3000 doses de vaccin tandis que le MMRV provoque des convulsions hyperthermiques dans 1 cas pour 2300 doses de vaccin.

(Voir Biblio 999 - 1010)

Voir aussi **Albumine**, **Gélatine** et **Sucres**
(Voir également **La Rougeole**, **Les Oreillons**,
La Rubéole et **Vaccins Rougeole-Oreillons-**
Rubéole)

Vaccins contre la Varicelle

VARILRIX (Glaxo SmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 21-01-1990, du 15-04-1996, du 03-06-1997, du 16-12-2002 et du 05-09-2005.

Varilrix est un vaccin à virus vivant atténué destiné à prévenir la varicelle. L'immunisation est obtenue par une seule dose, administrée par voie sous-cutanée, chez les enfants de 1 à 13 ans.

Varilrix est contre-indiqué chez la femme enceinte. Aucune donnée n'est disponible concernant la vaccination des femmes qui allaitent.

Généralement, on recommande de garder l'enfant sous surveillance médicale pendant une demi-heure après l'administration de ce vaccin. En cas de réaction allergique sévère ou d'un choc anaphylactique après l'administration de Varilrix, le traitement proposé est le suivant :

pose d'un garrot proximal, injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire d'une solution d'adrénaline à 0,1%, dont la posologie sera laissée à la discrétion du médecin traitant, administration de bronchodilatateur comme de l'aminophylline en intraveineux, injection de corticostéroïdes en intraveineux, administration de substitut de plasma sanguin en cas de choc.

Composition du lyophilisat :

Le virus varicelleux provient de la souche OKA. Il est **multiplié sur cellules diploïdes humaines**.

Virus varicelleux, vivant atténué,	min.	10 ^{3,3} UFP	(Unités Formant Plaque)
Lactose (sucre)		32	mg
Sorbitol (sucre)		6	mg
Mannitol (sucre)		8	mg
Acides aminés		6	mg
Néomycine sulfate (antibiotique)	max.	25	µg
Albumine humaine	max.	1 000	µg

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

PROVARIVAX (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice de mars 2005.

Provarivax est un vaccin à virus vivant atténué destiné à prévenir la varicelle. L'immunisation est obtenue par une seule dose, administrée par voie sous-cutanée.

Ce vaccin est contre-indiqué durant la grossesse. Avant de vacciner une femme en âge de concevoir, une grossesse doit être exclue et des moyens contraceptifs efficaces doivent être utilisés pendant les 3 mois suivant la vaccination. Ce vaccin n'est pas recommandé aux femmes qui allaitent.

Comme lors de l'administration de tout vaccin injectable, le vaccinateur doit surveiller la personne qu'il vient de vacciner avec ce vaccin. Il devra avoir sous la main un traitement médical approprié pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

Le virus varicelleux provient de la souche OKA / Merk. Il est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5**.

Virus varicelleux, vivant atténué min. 1 350 UFP (Unités Formant Plaque)

Saccharose (sucre ordinaire)

Gélatine hydrolysée

Urée

Chlorure de sodium

L-glutamate monosodique (E 621) (exhausteur de goût)

Phosphate de sodium dibasique anhydre

Phosphate de potassium monobasique

Chlorure de potassium (E 508)

Traces de Néomycine (antibiotique)

Traces de composants résiduels des cellules MRC-5, y compris ADN et protéines

Traces de sérum bovin de veau provenant du milieu de culture MRC-5

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Vaccins Rougeole-Oreillons-Rubéole-Varicelle

PRIORIX - TETRA (GlaxoSmithKline Inc.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la monographie canadienne du 6 mai 2010.

Priorix-Tetra est un vaccin à virus vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. L'immunisation de base consiste en deux injections sous-cutanées ou intra-musculaires pour les enfants âgés de 9 mois à 6 ans, avec un minimum d'intervalle de 6 semaines entre les deux doses. Il peut cependant être administré jusqu'à l'âge de 12 ans.

Ce vaccin est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et chez la femme enceinte. Si le vaccin est injecté à une femme en âge de concevoir, elle devra éviter de tomber enceinte dans les 3 mois qui suivent la vaccination. Il n'existe aucune donnée concernant l'emploi de ce vaccin durant la période d'allaitement.

Comme tout vaccin, Priorix-Tetra peut provoquer des réactions anaphylactiques. Des précautions particulières doivent être prises chez des sujets hypersensibles à l'un des constituants de ce vaccin.

Composition du lyophilisat :

*Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.***

*Le virus de la rubéole est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5.***

*Le virus de la varicelle est **multiplié sur cellules diploïdes humaines.***

<i>Virus de la rougeole, souche Schwarz</i>	<i>min.</i>	<i>10^{3,0}</i>	<i>DICT₅₀</i>
<i>Virus des oreillons, souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn</i>	<i>min.</i>	<i>10^{4,4}</i>	<i>DICT₅₀</i>
<i>Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3</i>	<i>min.</i>	<i>10^{3,0}</i>	<i>DICC₅₀</i>
<i>Virus varicelleux, vivant atténué, souche OKA</i>	<i>min.</i>	<i>103,3</i>	<i>UFP (Unités Formant Plaque)</i>

Sulfate de Néomycine (antibiotique) traces

Protéines d'oeufs traces

Lactose (sucre)

Mannitol (E421) (sucre)

Sorbitol (E420) (sucre)

Acides aminés pour injection

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

PROQUAD (Sanofi Pasteur MSD SNC)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 06-04-2006.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 12-08-09 et du 14-09-2010.

ProQuad est un vaccin à virus vivants, atténués, destiné à la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. L'injection de cette suspension se fait par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 12 mois.

Aucune étude n'a été conduite avec ProQuad chez la femme enceinte. On ne sait pas si le vaccin peut avoir un effet néfaste sur le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte.

ProQuad ne doit donc pas être administré à une femme enceinte. Par ailleurs la grossesse doit être évitée pendant les 3 mois qui suivent la vaccination d'une femme en âge de concevoir.

Les femmes qui allaitent et qui sont vaccinées avec le vaccin vivant atténué rubéoleux peuvent excréter le virus vaccinal dans le lait et transmettre ce virus à leur enfant. On ne sait pas si les virus vaccinaux de la rougeole et des oreillons sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe aucune preuve que le virus varicelleux soit excrété dans le lait maternel. C'est pourquoi la plus grande prudence est recommandée lors de la vaccination d'une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, le vaccinateur doit surveiller la personne qu'il vient de vacciner avec ce vaccin. Il devra avoir sous la main un traitement médical approprié pour parer à l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Composition de la poudre :

Le virus de la rougeole est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Le virus des oreillons est **multiplié sur cellules d'embryon de poulet.**

Le virus de la rubéole est **multiplié sur fibroblastes diploïdes de tissu pulmonaire humain (souche WI 38).**

Le virus de la varicelle est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5**

Virus de la rougeole, souche Edmonston Enders	min.	3,00	log ₁₀	DICC ₅₀
Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn™ (niveau B)	min.	4,30	log ₁₀	DICC ₅₀
Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3	min.	3,00	log ₁₀	DICC ₅₀
Virus de la varicelle souche Oka/Merck	min.	3,99	log ₁₀	UFP (Unités formant plaques)

Saccharose (sucre ordinaire)

Gélatine hydrolysée

Chlorure de sodium

Sorbitol (E420) (sucre) 16 mg

Glutamate monosodique (E 621) (exhausteur de goût)

Phosphate de sodium

Bicarbonate de sodium

Phosphate de potassium

Chlorure de potassium (E 508)

Milieu 199 avec sels de Hanks (milieu nutritif de cultures cellulaires)

Milieu minimum essentiel de Eagle (EMEM) (milieu nutritif de cultures cellulaires)

Néomycine (antibiotique) traces

Rouge de phénol (phénolsulfonephtaléine) (indicateur de pH)

Acide chlorhydrique (E 507) (pour ajuster le pH)

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajuster le pH)

Urée

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour. 0,5 ml

Le ZONA

Le **zona** est une éruption aiguë due au virus de la varicelle. Des personnes en contact avec un zonateux peuvent contracter la varicelle et des personnes en contact avec un varicelleux peuvent contracter un zona.

L'éruption se caractérise par des rougeurs de la peau sur lesquelles viennent se greffer des petites grappes de vésicules remplies d'un liquide jaunâtre. L'éruption est toujours située le long d'un trajet nerveux, affectant généralement un seul côté du corps. Les lésions cutanées qu'elle occasionne sont très douloureuses. La douleur précède souvent l'éruption, rendant le diagnostic difficile. Suivant le nerf concerné, les complications du zona peuvent être plus ou moins graves. Le zona intercostal peut donner lieu à des troubles cardiaques, le zona

abdominal à des troubles du transit intestinal ou à une rétention d'urine. Quant au zona ophtalmique, celui qui prend naissance le long de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, il peut occasionner des complications oculaires. Le zona affecte le plus souvent des personnes âgées, mais il n'est pas rare de le rencontrer chez des personnes jeunes qui viennent de subir un choc affectif ou dont le système immunitaire est déficient.

Le vaccin contre le zona donne des réactions locales fréquentes de rougeur, de gonflement et de douleur au toucher. Il peut donner des maux de tête, des douleurs articulaires et musculaires et, parfois, une éruption de type varicelle ou zona.

(Voir Biblio 1011 - 1013)

Vaccin contre le ZONA

ZOSTAVAX (Sanofi Pasteur MSD SNC)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 19-05-2006. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 14-12-09 et du 16-02-2011.

Zostavax est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes.

Zostavax est indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus.

Le vaccin est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable. Cette suspension doit être administrée par voie sous-cutanée.

Le vaccin est contre-indiqué chez les personnes immuno-déficientes et chez les femmes enceintes. S'il devait être utilisé chez une femme qui allaite, la plus grande prudence est requise car l'on ignore si le virus vaccinal passe dans le lait maternel.

Après l'administration de ce vaccin, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin. Cette réaction pourrait être due à de l'hypersensibilité causée non seulement par la substance active du vaccin mais aussi par les excipients et les résidus présents à l'état de traces dans celui-ci.

Composition du lyophilisat :

*Le virus, vivant, atténué, est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5.***

Virus varicelle-zona, souche Oka/Merck min. 19 400 UFP (Unités Formant Plages)

Saccharose (sucre ordinaire)

Gélatine hydrolysée

Chlorure de sodium

Phosphate de potassium dihydrogéné

Chlorure de potassium (E 508)

L-Glutamate monosodique (E 621) (exhausteur de goût)

Phosphate de sodium anhydre

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) (E 524)

Néomycine (antibiotique)

Urée

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,65 ml

La FIEVRE JAUNE

La **fièvre jaune** est une maladie causée par un virus, le virus amaril. Elle est caractérisée par une inflammation du foie et des reins. Cette inflammation peut être bénigne et prendre l'allure d'une simple grippe avec fièvre, vomissements et maux de tête, mais elle peut aussi être sévère. Les premiers symptômes s'aggravant, le teint du malade peut devenir jaune, des hémorragies apparaissent, le malade peut avoir des vomissements noirs, c'est le « vomito negro ». Il peut tomber dans le coma et, à ce stade, la mort peut survenir.

La fièvre jaune est connue depuis le XVII^{ème} siècle. Elle sévit principalement dans les régions tropicales de l'Afrique et des Amériques. Elle a décimé les Français et le personnel cosmopolite qui creusaient le canal de Panama. La maladie

n'existe ni au Moyen-Orient, ni en Asie, ni en Océanie.

Dans les régions où sévit la fièvre jaune, la mortalité des cas hospitalisés est de 20 à 80 %.

Le réservoir du virus amaril est constitué par des animaux de la forêt tropicale, principalement par des singes. Le virus est transporté par des moustiques et grâce à leurs piqûres il se crée un cycle de ce virus parmi les animaux de la forêt. Mais l'homme peut aussi entrer en contact avec ce virus par l'intermédiaire de moustiques dont le principal est un moustique de l'espèce des Aedes, l'*Aedes aegypti*. Il peut ainsi se créer un cycle de ce virus également parmi les humains.

Le virus amaril est extrêmement fragile. Il est détruit par un chauffage de 10 minutes à 65°C ou de 30 minutes à 56°C. Il est très rapidement

détruit par les rayons UV, par l'oxygène de l'air, par l'urée, par des solutions de sérum physiologique (NaCl à 9 pour 1000) et par les sels biliaires de l'homme. Le quatrième jour après une piqûre par un moustique infecté, le virus disparaît du sang. Ceci serait dû aux sels biliaires présents dans le sang de l'homme. Les singes, par contre, dont le sang ne contient pas de sels biliaires, conservent, après une piqûre par un moustique infecté, le virus infectant de la fièvre jaune dans leur sang jusqu'à leur mort. La fièvre jaune n'est pas une maladie contagieuse, elle ne se transmet jamais directement d'homme à homme. Les malades guéris de la maladie n'en gardent pas de séquelles et en sont protégés à vie.

La fièvre jaune est devenue très rare. En 2007 la République démocratique du Congo en a notifié 204 cas, soit 3 cas par million d'habitants, la Colombie et le Brésil en ont respectivement notifié 0,15 et 0,06 cas par million d'habitants. En décembre 2010, 226 cas de fièvre jaune ont été recensés en Ouganda et, en janvier 2011, 12 cas en Côte d'Ivoire.

L'hygiène et la lutte contre les moustiques ont joué un rôle certain dans le recul de l'incidence de la maladie. L'impact précis de la vaccination dans ce recul n'est pas établi.

Le vaccin anti-amaril reste encore obligatoire dans certains pays en voie de développement et est officiellement recommandé lors de tout voyage en Afrique et en Amérique du Sud.

Dans les années 30, deux vaccins contre la fièvre jaune, préparés à partir d'un virus humain de fièvre jaune, ont été développés. Le vaccin de l'Institut Pasteur de Dakar, atténué par passages sur cerveau de souris, et le vaccin 17D, de la Fondation Rockefeller à New York, atténué par passages sur oeufs de poulet embryonnés.

Le vaccin français de Dakar s'est avéré provoquer de nombreuses réactions d'encéphalite. Sa fabrication a été arrêtée en 1980.

Le vaccin 17D a été mis au point en 1937. Il contient un virus d'origine colombienne qui a subi de nombreux passages sur animaux : 53 passages chez le singe, 18 sur tissu d'embryons de souris, 58 sur tissu d'embryons de poulet et 160 sur culture d'embryon de poulet dénué de système nerveux.

De nombreux lots de vaccin contenant le virus amaril vivant atténué ont été contaminés par le virus de la leucose aviaire. C'est pourquoi l'OMS a constitué un vaccin amaril de référence internationale exempt de virus de leucose aviaire.

Ce vaccin 17D n'est cependant pas dénué d'effets secondaires. Il occasionne très souvent des effets indésirables locaux : douleur chez 39,4 % des vaccinés, inflammation (29,4 %), gonflement (19,9 %) et autres réactions cutanées (5,7%). Il peut aussi provoquer des réactions générales : maux de tête (33 %), douleurs musculaires (25 %), malaises (19 %), température (15 %), frissons (11 %). Mais ce vaccin peut aussi donner lieu à trois types de réactions graves :

- une réaction anaphylactique (1,8 / 100 000) due à une allergie soit aux oeufs, soit à des protéines de poulet, soit à de la gélatine, soit encore à un autre constituant du vaccin,
- une atteinte viscérale (0,8 / 100 000) qui consiste en une destruction fulminante du foie, des reins et des autres viscères ressemblant à celle provoquée par la fièvre jaune naturelle,
- une atteinte neurologique (0,4 / 100 000), qui peut se manifester par des convulsions, par un syndrome de Guillain-Barré ou, le plus souvent, par une encéphalite.

Deux cas de méningo-encéphalite dues au virus vaccinal de la fièvre jaune ont été récemment décrits chez des nourrissons, l'un en 2010 et l'autre en 2011. Leur mère avait reçu, durant la période d'allaitement, un vaccin contre la fièvre jaune. Le virus vaccinal est passé dans le lait maternel, a contaminé ces nourrissons et a provoqué chez eux une inflammation des méninges et du cerveau.

Jusqu'à présent aucun cas de fièvre jaune naturelle n'avait été constaté chez des nourrissons allaités par leur mère. Le vaccin était donc aussi préconisé durant l'allaitement. Depuis la survenue de ces deux cas de fièvre jaune due au virus vaccinal, le vaccin contre la fièvre jaune est déclaré contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Afin de pallier aux inconvénients de ce vaccin 17D à virus vivants, des recherches sont effectuées pour produire de nouveaux vaccins contre la fièvre jaune, des vaccins à base de virus inactivés. Un vaccin actuellement testé, le XRX-001, contient de l'aluminium.

(Voir Biblio 1014 - 1027)

Phosphate disodique
Phosphate monopotassique
Chlorure de calcium (E 509)
Sulfate de magnésium
Résidus d'oeufs et protéines de poulet traces
Milieu stabilisant pour une dose

Composition du solvant : Chlorure de sodium 0,4 %
Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

YF-VAX (fabriqué par **Sanofi Pasteur Inc., USA** / distribué par **Sanofi Pasteur Limitée , Canada**)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la monographie canadienne de décembre 2009.

YF-Vax est un vaccin à virus vivant, atténué, de la fièvre jaune. Il est constitué d'une poudre et d'un solvant, qui, mélangés, formeront une suspension injectable.

Le vaccin est administré en une seule injection par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 9 mois. L'immunité conférée par le vaccin persiste pendant plus de 10 ans.

Avant d'administrer ce vaccin, les prestataires de soins de santé doivent informer le sujet à immuniser, son parent ou son tuteur, des avantages et des risques de cette vaccination, se renseigner sur son état de santé récent, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au sujet, à son parent ou à son tuteur, avant l'immunisation.

Lors de l'analyse des risques et avantages associés à la vaccination par ce vaccin, il importe de déterminer si la personne à vacciner court un risque d'exposition au virus de la fièvre jaune en projetant de se rendre dans un pays ou une région où règne une situation d'endémie ou d'épidémie de fièvre jaune. Il est également important de déterminer si la personne est susceptible de présenter des facteurs de risque qui la prédisposeraient à l'apparition des manifestations délétères associées au virus vaccinal présent dans le vaccin de la fièvre jaune.

Etant donné le manque d'études destinées à vérifier l'innocuité du vaccin YF-VAX au cours de la grossesse, il ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages liés à la prévention de la maladie semblent dépasser le risque associé au vaccin. Il faut éviter de vacciner les femmes qui allaitent en raison du risque probable de transmission du virus 17D à l'enfant allaité.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, le vaccinateur doit avoir sous la main une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres produits appropriés au cas où une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë surviendrait suite à l'administration de ce vaccin.

Comme cela peut arriver lors de l'administration de tout vaccin, il est possible que le vaccin YF-VAX ne protège pas tous les sujets vaccinés.

Composition de la poudre :

*Le virus est produit en multipliant la souche 17D-204 du virus de la fièvre jaune dans des **embryons de poulet exempts de virus de la leucose aviaire**.*

Virus de la fièvre jaune, souche 17D-204	min.	4,74 log ¹⁰ UFP	(Unités formant plaques)
Sorbitol (E 420) (sucre)	max.	7,5 mg	
Gélatine	max.	7,5 mg	
Résidus d'oeufs et protéines de poulet		traces possibles	

Composition du solvant : Chlorure de sodium injectable USP 0,9 %

*Les bouchons de la fiole du diluant contiennent du **latex** (caoutchouc naturel), ce qui peut donner lieu à des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.*

XRX-001

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont tirés d'une étude parue en 2011 dans le New England Journal of Medicine (voir Biblio 938).

Le XRX-001 est un vaccin expérimental à virus tué, inactivé, destiné à la prévention de la fièvre jaune. Il s'administre par voie intramusculaire.

Une étude, sponsorisée par Xcellerex et dont les données furent analysées par Veristat, fut menée aux USA de juin à avril 2010. 60 personnes, hommes et femmes furent recrutées. Deux groupes de 30 personnes furent constitués. Dans chaque groupe, 24 personnes reçurent deux fois, à 21 jours d'intervalle, une injection intramusculaire de vaccin et 6 personnes reçurent deux fois, à 21 jours d'intervalle, une injection intramusculaire d'une solution isotonique au plasma sanguin contenant 0,9 % de chlorure de sodium. Aux personnes qui recevaient le vaccin était injecté soit un vaccin contenant 0,48 µg d'antigènes du virus de la fièvre jaune, soit un vaccin contenant 4,8 µg des mêmes antigènes. Chaque personne ignorait ce qu'elle recevait, ne sachant pas si c'était le vaccin fortement dosé en antigènes, le vaccin faiblement dosé en antigènes ou la solution saline.

Des échantillons de sang furent prélevés aux jours 0, 21 (avant la seconde injection), 31 et 42, ceci afin de déterminer le taux d'anticorps produits suite à chacune des injections. Aux jours 3, 10, 21, 24, 31 et 42, les personnes de cette expérimentation retournaient à l'hôpital afin de faire examiner le site d'injection et de noter les effets indésirables qu'elles avaient observés.

Dans l'ensemble, après la seconde injection, les taux des anticorps produits contre le virus de la fièvre jaune étaient de 2 à 4 fois plus élevés que le taux minimum d'anticorps considéré comme protecteur. Comme effets secondaires furent notés de la sensibilité et de la douleur au point d'injection, ainsi que des douleurs musculaires et des maux de dos. Cette expérimentation, limitée à 42 jours, n'a cependant pas permis de savoir si ce vaccin était capable de causer une atteinte neurologique ou viscérale. D'autres études seront pour cela nécessaires.

Composition :

*Le virus est produit en multipliant la souche 17D du virus de la fièvre jaune sur des **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe**. Le surnageant contenant le virus est filtré, traité par la nucléase afin de digérer l'ADN de la cellule hôte, refiltré, dialysé, refiltré et inactivé par la bêta-propiolactone. Le produit final est adsorbé sur de l'aluminium.*

<i>Virus de la fièvre jaune, souche 17D</i>	<i>0,48 µg correspondant à 7,3 log¹⁰ UFP ou 4,80 µg correspondant à 8,4 log¹⁰ UFP</i>
<i>Tris (trometamol) (alcalinisant)</i>	
<i>Acide chlorhydrique</i>	
<i>Chlorure de sodium.</i>	
<i>Chlorure de magnésium</i>	
<i>Acide glutamique</i>	
<i>Mannitol (sucre)</i>	
<i>Triméthylamine-N-oxide pour un pH de 7,5</i>	
<i>Aluminium</i>	<i>0,2 %</i>

La GRIPPE (Influenza)

La Grippe saisonnière

La **grippe** est une maladie due à un virus, le *virus influenza*, dont il existe 3 types, les types A, B et C. Le type A regroupe des virus responsables d'infections respiratoires chez les humains mais aussi chez les animaux comme les chevaux, les porcs et les oiseaux. Les épidémies les plus spectaculaires de grippe sont causées par les virus de type A qui ont une grande capacité de mutation. Les virus influenza de type B donnent des épidémies restreintes.

Les virus influenza de type C ne donnent qu'une maladie bénigne.

La grippe se manifeste par une fièvre brusque, des maux de tête, des douleurs oculaires, musculaires et articulaires. Les virus ont une attraction particulière pour les voies respiratoires. Ils s'agrippent aux cellules des muqueuses du nez, de la trachée et des bronches grâce à des crochets formés d'une protéine, l'hémagglutinine, puis, grâce à une autre protéine qu'ils portent sur leur paroi, la

neuraminidase, ils rentrent dans la cellule pour s'y multiplier. Le malade commence à tousser, d'une toux sèche, irritante et parfois douloureuse. La grippe guérit généralement en une semaine. Elle peut parfois se compliquer de pneumonie, plus rarement de méningite ou d'encéphalite. La grippe est une trachéo-bronchite aiguë, contagieuse, qui sévit par pics épidémiques et qui est favorisée par un « refroidissement ». La grippe saisonnière est le type même de la maladie de « refroidissement ».

Les vaccins contre la grippe contiennent les deux antigènes principaux du virus, l'hémagglutinine et la neuraminidase. Ces vaccins visent à ce que l'organisme du vacciné produise des anticorps contre ces antigènes.

Comme le virus de la grippe mute très souvent, l'O.M.S. propose chaque année de nouvelles souches virales pour la fabrication des vaccins, les souches qu'elle pense les plus proches de celles qui circuleront l'hiver suivant. Il n'est en effet pas possible de préparer pendant l'été un vaccin anti-grippe contenant à coup sûr les antigènes spécifiques d'un virus grippal qui n'existe pas encore et qui circulera l'hiver suivant.

Comme l'infection grippale est généralement confinée aux voies respiratoires, le virus de la grippe échappe le plus souvent aux anticorps suscités par l'injection du vaccin anti-grippe, anticorps circulant dans le sang. L'efficacité du vaccin anti-grippe est donc toute relative.

La tentative d'immunisation contre le virus grippal saisonnier est réalisée par l'injection intramusculaire d'une dose de vaccin.

Le vaccin contre la grippe peut occasionner de nombreux effets secondaires.

Dans 1 à 10 cas pour 100 vaccinés surviennent des réactions au niveau du site d'injection :

- rougeur,
- gonflement,
- durcissement,
- ecchymoses
- douleur.

Des réactions générales se manifestent très fréquemment après cette vaccination :

- des maux de tête,
- un rhume,
- un mal de gorge,
- de la fatigue,

- des vertiges,
- des malaises,
- des sueurs,
- des frissons,
- de la fièvre,
- des douleurs musculaires et articulaires,
- des douleurs abdominales,
- des difficultés digestives
- de la diarrhée
- des réactions cutanées qui peuvent s'étendre à tout le corps : des démangeaisons, de l'urticaire, des éruptions.

Le vaccin est parfois aussi à l'origine de réactions indésirables graves :

- la dermatite bulleuse, une maladie cutanée rare,
- une vasculite, une atteinte des vaisseaux sanguins, associée ou non à une atteinte rénale,
- un purpura thrombocytopénique, affection qui se manifeste par des hémorragies dues à une chute du nombre des plaquettes sanguines,
- un angio-oedème, un gonflement des tissus affectant le visage, la langue, la gorge, le cou ou tout autre partie du corps,
- des névralgies, douleurs siégeant le long d'un trajet nerveux,
- des névrites, inflammations des nerfs pouvant causer des altérations de la perception du toucher et de la sensation de chaud et de froid,
- des convulsions hyperthermiques,
- un syndrome de Guillain-Barré, une démyélinisation des racines nerveuses, de nature auto-immunitaire, provoquant une paralysie des membres dans 1 à 2 cas par million de vaccinés,
- une paralysie de Charles (Bell's palsy), qui est une paralysie faciale complète,
- une encéphalomyélite, inflammation du cerveau et de la moelle épinière,
- une pneumonie,
- un avortement spontané (1 à 2 cas par million de femmes enceintes vaccinées)
- des réactions anaphylactiques, c'est-à-dire des réactions allergiques graves qui peuvent survenir dans les secondes, dans les minutes ou dans les heures qui suivent cette vaccination et entraîner la mort.

(Voir Biblio 412 - 413 ; 1028 - 1043)
(Voir aussi **Antibiotiques** , **Mercure** et **Squalène**)

Vaccins contre la Grippe saisonnière

ADDIGRIP (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice d'août 2002.

Addigrip est destiné à prévenir la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en particulier chez les personnes présentant un risque élevé de complications associées. Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2002-2003

Composition :

Les virus sont multipliés **sur des œufs**. Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de la Commission de la Communauté Européenne, pour la campagne 2002-2003.

Antigènes de surface du virus grippal, comprenant hémagglutinine et neuranimidase,

de type A/ New Caledonia/20/99 IVR-116	15 µg
analogue à la souche A/ New Caledonia/20/99 (H1N1)	
de type A/ Panama/2007/99 RESVIR 17	15 µg
analogue à la souche A/ Moskow/10/99 (H3N2)	
de type B/ Shangdong/7/97	15 µg
analogue à la souche B/ Hong Kong/330/2001	

Sulfate de néomycine (antibiotique)

Kanamycine (antibiotique)

CTAB (bromure de cétrimonium)

Formaldéhyde

Mercure (thiomersal) max. 2,5 µg

Adjuvant MF59C.1 comprenant : Squalène 9 750 µg

Polysorbate 80 (E 433) 1 175 µg

Sorbitol triolé 1 175 µg

Citrate de sodium (E 331) 660 µg

Acide citrique (E 330) 40 µg

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium (E 508)

Potassium phosphate monobasique

Phosphate de sodium bibasique bihydraté

Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)

Chlorure de calcium bihydraté (E 509)

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

AGRIPPAL (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du site www.informationhospitaliere.com qui reprend les données de l'AFSSAPS, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Agrippal est un vaccin destiné à prévenir la grippe saisonnière, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

Ce vaccin peut être injecté à une femme enceinte à partir du second trimestre de la grossesse.

Ce vaccin peut être administré à une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Saison 2010-2011

Composition :

Les virus sont multipliés **sur des œufs**. Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2010-2011.

Antigènes de surface du virus grippal de souche NYMC X – 181 A analogue à la souche A/ California/7/2009 (H1N1)	15 µg (hémagglutinine)
de souche NYMC X-187 dérivée de A/Victoria/210/2009 analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)	15 µg (hémagglutinine)
de type B/Brisbane/60/2008	15 µg (hémagglutinine)
Polysorbate 80 (E 433)	
Sulfate de néomycine (antibiotique)	
Kanamycine (antibiotique)	
CTAB (bromure de cétyltriméthylammonium)	
Formaldéhyde	
Résidus d'œufs et de protéines de poulet	
Ovalbumine	max. 0,2 µg
Chlorure de sodium	
Chlorure de potassium (E 508)	
Phosphate monopotassique	
Phosphate disodique	
Chlorure de magnésium (E 511)	
Chlorure de calcium (E 509)	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

Alpha.RIX (GlaxoSmithKline)

Alpha.RIX est vendu sous ce nom en Belgique et au Luxembourg. En Allemagne, il est vendu sous le nom de Influsplit SSW, et dans les autres pays de l'Union Européenne sous le nom de Fluarix. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 19-08-2002 et du 27-08-2007.

Alpha.RIX est un vaccin destiné à prévenir la grippe saisonnière. Ce vaccin s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde, 0,5 ml chez les adultes et les enfants à partir de 36 mois, et 0,25 ou 0,50 ml chez les enfants entre 6 mois et 35 mois. Les enfants entre 6 et 35 mois qui n'ont jamais reçu de vaccin antigrippal, devront recevoir une seconde dose d'Alpha.RIX 4 semaines après la première dose.

Ce vaccin peut être donné aux femmes enceintes à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut être injecté à une femme qui allaite.

Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2002-2003

Composition :

*Les virus sont multipliés **sur des œufs de poule** puis inactivés et fragmentés pour obtenir les antigènes de surface, hémagglutinine et neuraminidase. Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de la Commission de la Communauté Européenne, pour la campagne 2002-2003.*

Antigènes de surface du virus grippal de type A/ New Caledonia/20/99 IVR-116 analogue à la souche A/ New Caledonia/20/99 (H1N1)	15 µg
de type A/ Panama/2007/99 RESVIR 17 analogue à la souche A/ Moskow/10/99 (H3N2)	15 µg
de type B/ Shangdong/7/97 analogue à la souche B/ Hong Kong/330/2001	15 µg
Formaldéhyde	

Sulfate de gentamycine (antibiotique)
 Désoxycholate de sodium
 Mercure (Thiomersal) résidus
 Chlorure de sodium
 Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté
 Dihydrogénophosphate de potassium
 Chlorure de potassium (E 508)
 Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)
 Hydrogénosuccinate d'alpha-tocophéryle (dérivé de Vitamine E)
 Polysorbate 80 (E 433)
 Octoxynol-9
 Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Saison 2007-2008

Composition :

Les virus sont multipliés **sur des oeufs de poule fécondés provenant d'un élevage de poules en bonne santé**. Ils sont ensuite inactivés et fragmentés pour obtenir les antigènes de surface, hémagglutinine et neuranimidase. Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2007-2008.

Antigènes de surface du virus grippal	
de type A/ Solomon Islands/3/2006 /IVR-145 (H1N1)	15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ Solomon Islands/3/2006 (H1N1)	
de type A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161-B	15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)	
de type B/Malaysia/2506/2004	15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche B/Malaysia/2506/2004	

Formaldéhyde
 Sulfate de gentamicine (antibiotique)
 Désoxycholate de sodium
 Mercure (Thiomersal) résidus
 Ovalbumine (protéine de l'oeuf) max. 1 µg
 Chlorure de sodium
 Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté
 Dihydrogénophosphate de potassium
 Chlorure de potassium (E 508)
 Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)
 Hydrogénosuccinate d'alpha-tocophéryle (dérivé de Vitamine E)
 Polysorbate 80 (E 433)
 Octoxynol-10
 Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

FLUAD (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice allemande de juin 2009.

Fluad est une suspension injectable présentée en seringue préremplie. Il est destiné à la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Il s'injecte par voie intramusculaire.

Il est recommandé au vaccinateur d'avoir à portée de main tout traitement adéquat pouvant être utilisé pour parer à l'éventualité d'un choc anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Saison 2009-2010

Composition :

Les virus sont multipliés **sur des œufs embryonnés de poule**. Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2009-2010.

Antigènes de surface du virus grippal			
de type A/Brisbane/59/2007, IVR-148		15	µg
analogue à la souche A/Brisbane/59/2007 (H1N1)			
de type A/Uruguay/716/2007, NYMCX-175C		15	µg
analogue à la souche A/Brisbane/10/2007 (H3N2)			
de type B/Brisbane/60/2008		15	µg
analogue à la souche B/Brisbane/60/2008			
Adjuvant MF59C.1 contenant :	Squalène	9 750	µg
	Polysorbate 80 (E 433)	1 175	µg
	Sorbitan trioléate	1 175	µg
Sulfate de néomycine (antibiotique)			
Kanamycine (antibiotique)			
CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium)			
Formaldéhyde			
Résidus d'œufs et de protéines de poulet			
Chlorure de sodium			
Chlorure de potassium (E 508)			
Dihydrogénophosphate de potassium			
Phosphate disodique dihydraté			
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)			
Chlorure de calcium dihydraté (E 509)			
Citrate de sodium (E 331)		660	µg
Acide citrique (E 330)		40	µg
Eau pour préparations injectables pour		0,5	ml

Le produit doit se conserver au frigo entre + 2°C et - 8°C. La durée de validité est de 1 an.

FLUARIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Le Fluarix est vendu en Belgique et au Luxembourg sous le nom d'Alpha-Rix, déjà décrit dans les pages qui précèdent pour les saisons 2002-2003 et 2007-2008. Il est vendu en Allemagne sous le nom de Influsplit SSW. Il conserve le nom de Fluarix dans les autres pays de l'Union Européenne. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice française d'avril 2011 et d'une monographie d'avril 2011 destinée aux Etats-Unis.

Fluarix est un vaccin destiné à prévenir la grippe saisonnière. Il se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie. Il peut être administré aux adultes et aux enfants à partir de l'âge de 6 mois. Les enfants âgés de 6 mois à 35 mois recevront une dose de 0,25 ml. Les enfants à partir de 36 mois et les adultes recevront une dose de 0,50 ml.

Ce vaccin peut être administré à une femme enceinte à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut être injecté à une femme qui allaite.

Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Le vaccin est à conserver à l'abri de la lumière, à une température comprise entre + 2°et + 8°C.

*Les bouchons des seringues prêtes à l'emploi peuvent contenir du **latex** (caoutchouc naturel), ce qui peut donner lieu à des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.*

Saison 2011-2012

Composition :

*Le virus grippal est multiplié **sur des œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains**. Chaque sorte de virus est produite et purifiée séparément. Chaque sorte de virus est concentrée et purifiée dans une solution de sucre contenant un détergent. Après cela, la solution de virus est inactivée par le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium.*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2011-2012.

Antigènes de surface du virus grippal		
de type A/ California/7/2009 NYMC X-181 (H1N1)		15 µg (hémagglutinine)
de type A/Victoria/210/2009/ NYMC X-187 (H3N2)		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ Perth/16/2009 (H3N2)		
de type B/Brisbane/60/2008		15 µg (hémagglutinine)
Formaldéhyde	max. 5	µg
Désoxycholate de sodium	max. 50	µg
Sulfate de gentamicine (antibiotique)	max. 0,15	µg
Ovalbumine (albumine d'oeuf)	max. 50	ng
Chlorure de sodium		
Phosphate disodique dodécahydraté,		
Hydrogénosuccinate d'alpha tocophéryle (dérivé de Vitamine E)	max. 100	µg
Polysorbate 80 (Tween 80) (E 433)	max. 415	µg
Octoxynol-10 (Triton X-100)	max. 85	µg
Hydrocortisone	max. 1,6	ng
Eau pour préparations injectables	pour 0,5	ml

FLUENZ (MedImmune, LLC, Pays-Bas)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 27-01-2011
Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 17-03-2011.

Fluenz est un vaccin à virus vivant, atténué, destiné à prévenir la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans. Il se présente sous forme d'une suspension pour pulvérisation nasale. Ce vaccin doit être administré par voie nasale, une dose de 0,1 ml dans chaque narine. Chez les enfants qui n'ont jamais eu de vaccin antigrippe, une seconde dose devra être administrée un mois après la première.

Fluenz n'est pas recommandé pendant la grossesse ni pendant la période d'allaitement.

Comme lors de l'administration de la plupart des vaccins, il est recommandé au vaccinateur de surveiller celui qu'il vient de vacciner et, dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique, de toujours disposer d'un traitement adéquat.

Saison 2011-2012

Le nom des souches recommandées par l'OMS pour cette saison 2011-2012 est identique à celles qui furent recommandées pour la saison 2010-2011. Le nom des souches réelles utilisées par le fabricant n'est pas renseigné sur le dossier EPAR de l'EMA du 17-03-2011.

Composition :

Différentes souches de virus de la grippe sont produites sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe** et, par des manipulations génétiques, rendues analogues aux souches de virus grippaux que recommandent l'OMS et l'U.E. pour l'Hémisphère Nord. Ces souches de virus de la grippe sont ensuite **multipliées dans des oeufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains**. Le produit final contient donc des organismes génétiquement modifiés (OGM).

(<Souche réelle> analogue à la souche A / California/7/2009 (H1N1)	10 ^{7,0+- 0,5}	UFF (Unités formant foyer)
(<Souche réelle> analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)	10 ^{7,0+- 0,5}	UFF (Unités formant foyer)
(<Souche réelle> analogue à la souche B/Brisbane/60/2008	10 ^{7,0+- 0,5}	UFF (Unités formant foyer)

Saccharose (sucre ordinaire)

Phosphate monopotassique

Phosphate dipotassique

Gélatine porcine de type A
 Chlorhydrate d'arginine (acide aminé)
 Glutamate monosodique monohydraté (GMS) (exhausteur de goût)
 Protéines d'oeuf telle l'albumine
 Gentamicine (antibiotique)
 Eau pour préparations injectables pour 0,2 ml

FLUVIRIN

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont tirés d'une notice d'avril 1999 et de la monographie du 4 mai 2011 destinée aux Etats-Unis.

Fluvirin est un vaccin à virus inactivé destiné à la prévention de la grippe saisonnière. Il s'administre par voie intramusculaire chez les adultes et les enfants à partir de 4 ans. Les enfants âgés de 4 à 8 ans recevront deux doses de 0,5 ml de Fluvirin s'ils n'ont jamais reçu auparavant de vaccin antigrippal. A partir de 9 ans la vaccination avec Fluvirin comportera une seule dose de 0,5 ml.

Ce vaccin ne devra être administré à une femme enceinte qu'en cas de stricte nécessité. La prudence sera de mise si l'on veut administrer ce vaccin à une femme qui allaite.

Avant l'injection de ce vaccin, le vaccinateur doit prendre toutes les précautions nécessaires pour prévenir une réaction allergique, ou toute autre réaction indésirable, notamment en évaluant de manière approfondie les antécédents médicaux de la personne à vacciner et son état de santé au moment de la vaccination. Il devra avertir la personne à vacciner, son parent ou son tuteur, des bénéfices et des risques de la vaccination avec Fluvirin.

Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

La vaccination avec Fluvirin peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées.

*Les bouchons des seringues prêtes à l'emploi peuvent contenir du **latex** (caoutchouc naturel), ce qui peut déclencher des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.*

Saison 1999-2000 (Medeva Pharma)

Composition :

*Chaque dose de 0,5 ml contient les antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase) des différentes souches du virus grippal. Les virus sont multipliés **dans des oeufs de poule fécondés**, inactivés par la bêtapropiolactone, fragmentés par le Triton N101 (nonoxynol 101) puis purifiés.*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la directive européenne, pour la période 1999-2000.

Antigènes de surface du virus grippal

de type A/Beijing/262/95 X-127	15 µg
analogue à la souche A/Beijing/262/95 (H1N1)	
de type A/Sydney/5/97 RESVIR-13	15 µg
analogue à la souche A/Sydney/5/97 (H3N2)	
de type B/Yamanashi/166/98	15 µg
analogue à la souche B/Beijing/184/93	
Mercure (thiomersal)	max. 5 µg

Résidus de fabrication : Sucrose (sucre ordinaire)

Triton N 101

Formaldéhyde

Bêta-propiolactone

Ovalbumine (albumine d'oeuf)

Néomycine sulfate (antibiotique)

Polymyxine sulfate (antibiotique)

Solution tampon 0,01 M comprenant : Hydrogénophosphate de sodium

Dihydrogénophosphate de potassium

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

**Saison 2011-2012 (Novartis Vaccines and Diagnostics Limited, UK /
Novartis Vaccines and Diagnostics Inc. USA)**

Composition :

Chaque dose de 0,5 ml contient des antigènes de surface de 3 souches de virus. Ces souches sont multipliées **dans des œufs de poule embryonnés**, dans un milieu de culture additionné d'antibiotiques. Après centrifugation et filtration, chaque souche de virus est inactivée par la bêta-propiolactone. Le virus est concentré, purifié, fragmenté. Le nonylphénol éthoxylate est ajouté à la préparation. Il digère la plupart des protéines. Les antigènes hémagglutinine et neuraminidase seront alors recueillis par une centrifugation.

<i>Antigènes de surface du virus grippal</i>		
de type A/Christchurch/16/2010, NIB (H1N1)		15 µg
analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)		
de type A/Victoria/210/2009, NYMC X-187 (H3N2)		15 µg
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)		
de type B/Brisbane/60/2008		15 µg
<i>Bêta-propiolactone</i>	max.	0,5 µg
<i>Protéines d'œufs : ovalbumine</i>	max.	1 µg
<i>Nonylphénol éthoxylate</i>	max.	0,015 % (poids/volume)
<i>Néomycine sulfate (antibiotique)</i>	max.	2,50 µg
<i>Polymyxine sulfate (antibiotique)</i>	max.	3,75 µg
<i>Mercure (thimerosal)</i>	max.	1 µg (par dose dans les flacons unidoses)
<i>Mercure (thimerosal)</i>		25 µg (par dose dans les flacons multidoses)
<i>Solution tampon à base de phosphates</i>		
<i>Eau pour préparations injectables pour</i>		0,5 ml

GRIPGUARD (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Gripguard est le nom sous lequel le Fluad, déjà décrit pour la saison 2009-2010, est commercialisé en France.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice 2010 disponible aux adresses suivantes : www.vidal.fr , www.doctissimo.fr et www.informationhospitaliere.com

Gripguard est destiné à la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. C'est une suspension injectable présentée en seringue préremplie. Il s'administre par voie intramusculaire.

Il est recommandé au vaccinateur d'avoir à portée de main tout traitement adéquat pouvant être utilisé pour faire face à l'éventualité d'un choc anaphylactique suite à l'administration de ce vaccin.

Saison 2010-2011

Composition :

Les virus sont multipliés **sur des œufs embryonnés de poule**.

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2010-2011.

<i>Antigènes de surface du virus grippal</i>		
de souche NYMC X – 181 A		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ California/7/2009 (H1N1)		
de souche NYMC X-187 dérivée de A/Victoria/210/2009		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)		
de type B/Brisbane/60/2008		15 µg (hémagglutinine)
<i>Adjuvant MF59C.1 contenant :</i>	<i>Squalène</i>	9 750 µg
	<i>Polysorbate 80 (E 433)</i>	1 175 µg
	<i>Sorbitan trioléate</i>	1 175 µg
<i>Sulfate de néomycine (antibiotique)</i>		
<i>Kanamycine (antibiotique)</i>		

CTAB	(bromure de cetyltriméthylammonium)	
Formaldéhyde		
Résidus d'oeufs et de protéines de poulet		
Ovalbumine	(albumine d'oeuf)	
Chlorure de sodium		
Chlorure de potassium	(E 508)	
Dihydrogénophosphate de potassium		
Phosphate disodique dihydraté		
Chlorure de magnésium hexahydraté	(E 511)	
Chlorure de calcium dihydraté	(E 509)	
Citrate de sodium	(E 331)	660 µg
Acide citrique	(E 330)	40 µg
Eau pour préparations injectables	pour	0,5 ml

INFLEXAL V (Berna Biotech A.G. / Crucell Benelux)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de l'information de mai 2002 reprise dans le Compendium suisse des médicaments et destinée aux professionnels de santé, d'une monographie italienne de 2008 et des notices italienne et néerlandaise de 2009.

Inflexal V est un vaccin à virus inactivé destiné à l'immunisation active contre le virus saisonnier de l'influenza. Le vaccin s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

Ce vaccin ne contient pas de thiomersal (dérivé organo-mercuriel).

Les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées avec Inflexal. Le vaccin peut être utilisé chez les femmes enceintes à partir du second trimestre de la grossesse. Pendant le premier trimestre, chez les patientes enceintes à haut risque, il convient d'évaluer les risques possibles d'une infection clinique par rapport aux risques possibles associés à la vaccination.

Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2007-2008

Composition :

*Le vaccin est fabriqué à partir de souches virales multipliées **dans des oeufs de poule fécondés**. Ces souches virales sont ensuite inactivées avec de la bêta-propiolactone et nettoyées. Les antigènes de surface du virus influenza, hémagglutinine et neuraminidase, sont isolés puis sont transférés sur la double couche membranaire de lécithine-phospholipides des liposomes, ce qui produit des virosomes (IRIV ou Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes).*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision européenne, pour la période 2007-2008.

Antigènes de surface du virus grippal

<i>de type A/ Solomon Islands/IVR-1453/2006 (H1N1)</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/ Solomon Islands/3/20067 (H1N1)</i>	
<i>de type A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161-B</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)</i>	
<i>de type B/Malaysia/2506/2004</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche B/Malaysia/2506/2004</i>	

<i>Lécithine</i>	<i>(E 322)</i>	<i>117 µg</i>
<i>Dihydrate d'hydrogénophosphate disodique</i>		<i>3 800 µg</i>
<i>Dihydrogénophosphate de potassium</i>		<i>700 µg</i>
<i>Chlorure de sodium</i>		<i>2 400 µg</i>
<i>Bêta-propiolactone</i>		
<i>Ovalbumine</i>	<i>(albumine de l'oeuf)</i>	<i>max. 0,05 µg</i>
<i>Polymyxine B</i>	<i>(antibiotique)</i>	
<i>Néomycine</i>	<i>(antibiotique)</i>	
<i>Résidus d'oeufs et de protéines de poulet</i>		
<i>Eau pour préparations injectables</i>	<i>pour</i>	<i>0,5 ml</i>

Saison 2008-2009

Composition :

Le vaccin est fabriqué à partir de souches virales multipliées **dans des oeufs de poule fécondés, provenant d'élevages sains**. Ces souches virales sont ensuite inactivées avec de la bêta-propranolactone et nettoyées. Les antigènes de surface du virus influenza, hémagglutinine et neuraminidase, sont isolés puis sont transférés sur la double couche membranaire de lécithine-phospholipides des liposomes, ce qui produit des virosomes (IRIV ou Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes).

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2008-2009.

Antigènes de surface du virus grippal		
de souche A/ Brisbane/59/2007 type IVR-148		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ Brisbane/59/2007 (H1N1)		
de souche NYMCX-175C dérivée de la souche type A/Uruguay/716/2007		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Brisbane/10/2007 (H3N2)		
de souche B/ Florida/4/2006		15 µg (hémagglutinine)
Lécithine (E 322)	117	µg
Dihydrate d'hydrogénophosphate disodique	3 800	µg
Dihydrogénophosphate de potassium	700	µg
Chlorure de sodium	2 400	µg
Bêta-propranolactone		
Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	max.	0,05 µg
Polymyxine B (antibiotique)		
Néomycine (antibiotique)		
Résidus d'oeufs et de protéines de poulet		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

Saison 2009-2010

Composition :

Le vaccin est fabriqué à partir de souches virales multipliées **dans des oeufs de poule fécondés, provenant d'élevages sains**. Ces souches virales sont ensuite inactivées avec de la bêta-propranolactone et nettoyées. Les antigènes de surface du virus influenza, hémagglutinine et neuraminidase, sont isolés puis sont transférés sur la double couche membranaire de lécithine-phospholipides des liposomes, ce qui produit des virosomes (IRIV ou Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes).

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne pour la campagne 2009-2010.

Antigènes de surface du virus grippal		
de souche A/ Brisbane/59/2007 type IVR-148		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ Brisbane/59/2007 (H1N1)		
de souche NYMCX-175C dérivée de la souche type A/Uruguay/716/2007		15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Brisbane/10/2007 (H3N2)		
de souche B/Brisbane/60/2008		15 µg (hémagglutinine)
Lécithine (E 322)	117	µg
Dihydrate d'hydrogénophosphate disodique	3 800	µg
Dihydrogénophosphate de potassium	700	µg
Chlorure de sodium	2 400	µg
Bêta-propranolactone		
Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	max.	0,05 µg
Polymyxine B (antibiotique)		
Néomycine (antibiotique)		
Résidus d'oeufs et de protéines de poulet		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

INFLUVAC S

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices de 2003, de 2007 et de 2010.

Influvac S est un vaccin à virus inactivé destiné à l'immunisation contre le virus saisonnier de la grippe. Le vaccin s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde. Une dose de 0,5 ml pourra être administrée aux enfants et adultes à partir de l'âge de 36 mois. Les enfants âgés de 6 mois à 35 mois recevront une dose de 0,25 ml .

Ce vaccin peut être utilisé chez les femmes enceintes à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut être injecté aux femmes qui allaitent.

Une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2002-2003 (Solvay Pharma)

Composition :

*Chaque dose de 0,5 ml contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase préparés à partir des souches A et B du myxovirus influenzae. Les différentes souches virales sont multipliées **sur œufs de poule**.*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2002-2003.

Antigènes de surface du virus grippal

<i>de type A/ New Caledonia/20/99 IVR-116</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/ New Caledonia/20/99 (H1N1)</i>	
<i>de type A/ Panama/2007/99 RESVIR 17</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/ Moskow/10/99 (H3N2)</i>	
<i>de type B/ Shangdong/7/97</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche B/ Hong Kong/330/2001</i>	

Chlorure de potassium (E 508)

Dihydrogénophosphate de potassium

Diphosphate de sodium

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium (E 509)

Chlorure de magnésium (E 511)

Mercure (thiomersal)

<i>Résidus :</i>	<i>Sucrose (sucre ordinaire)</i>	
	<i>Désoxycholate de sodium</i>	
	<i>Formaldéhyde</i>	
	<i>CTAB (bromure de céthyl triméthyl ammonium)</i>	
	<i>Polysorbatum 80 (E 433)</i>	
	<i>Gentamicine (antibiotique)</i>	<i>traces</i>

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Saison 2007-2008 (Solvay Pharma)

Composition :

*Chaque dose de 0,5 ml contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase des souches A et B du myxovirus influenzae. Les virus sont multipliés **sur des œufs de poule fertilisés provenant d'élevages sains**.*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2007-2008.

Antigènes de surface du virus grippal

<i>de type A/ Solomon Islands/IVR-145</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/ Solomon Islands/3/2006 (H1N1)</i>	
<i>de type A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161-B</i>	<i>15 µg (hémagglutinine)</i>
<i>analogue à la souche A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)</i>	

de type B/Malaysia/2506/2004 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche B/Malaysia/2506/2004

Chlorure de potassium (E 508)
Dihydrogénophosphate de potassium
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium (E 509)
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)
Ovalbumine (albumine de l'oeuf) max. 1 µg
Formaldéhyde
CTAB (bromure de céthyl triméthyl ammonium)
Polysorbatum 80 (E 433)
Gentamicine (antibiotique)
Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Saison 2010-2011 (Abbott Biologicals B.V., NL / Abbott Products N.V., BE)

Composition :

Chaque dose de 0,5 ml contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase des souches A et B du myxovirus influenzae. Les virus sont multipliés **sur des œufs de poule fertilisés provenant d'élevages sains.**

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne pour la campagne 2010-2011.

Antigènes de surface du virus grippal
de souche NYMC X – 181 A 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)
de souche NYMC X-187 dérivée de A/Victoria/210/2009 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)
de type B/Brisbane/60/2008 15 µg (hémagglutinine)

Chlorure de potassium (E 508)
Dihydrogénophosphate de potassium
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium (E 509)
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)
Ovalbumine (albumine de l'oeuf) max. 1 µg
Protéines d'œufs et de poulet
Formaldéhyde
CTAB (bromure de céthyl triméthyl ammonium)
Polysorbatum 80 (E 433)
Gentamicine (antibiotique)
Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

INTANZA et IDflu (Sanofi Pasteur MSD SNC)

Intanza et IDflu ont obtenu leur première autorisation de mise sur le marché européen le 24-02-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant ces vaccins, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 28-04-09, du 11-05-2009 et du 08-07-2011.

Ces vaccins sont présentés dans des seringues préremplies et faciles d'emploi utilisant un système innovant de micro-injection (la micro-injection ID). Ce système a été développé pour faciliter la prévention de la grippe saisonnière. Ces vaccins s'injectent en intradermique dans la partie supérieure du bras.

Le dosage de 9 µg en antigènes de surface du virus est destiné aux personnes de 18 à 59 ans.
Le dosage de 15 µg en antigènes de surface du virus est destiné aux personnes âgées de plus de 59 ans.

Ces vaccins peuvent être administrés aux femmes enceintes à partir du second trimestre de la grossesse. Il peuvent être injectés aux femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ces vaccins. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ces vaccins.

Saison 2009-2010

Etant donné la pandémie de grippe mexicaine, déclarée au printemps 2009 par l'OMS, la firme a décidé de ne commercialiser que les vaccins à 15 µg d'hémagglutinine pour la saison 2009-2010.

Saison 2010-2011

Composition :

Les virus sont multipliés **sur oeufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.**

Ces vaccins répondent aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2010-2011.

Antigènes de surface du virus grippal	
de type A (H1N1)/ NYMC X-179	9 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ California/7/2009 (H1N1)	
de type A/ (H3N2)/ NYMC X-187 dérivée de Victoria/210/2009	9 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)	
de type B/Brisbane/60/2008	9 µg (hémagglutinine)
Formaldéhyde	
Octoxynol-9	
Néomycine (antibiotique)	
Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	max. 0,05 µg
Chlorure de sodium	
Chlorure de potassium (E 508)	
Phosphate disodique dihydraté	
Phosphate monopotassique	
Eau pour préparations injectables pour	0,1 ml

Saison 2011-2012

Composition :

Les virus sont multipliés **sur oeufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.**

Ces vaccins répondent aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2011-2012.

Antigènes de surface du virus grippal	
de type A (H1N1)/ NYMC X-179	9 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ California/7/2009 (H1N1)	
de type A/ (H3N2)/ NYMC X-187 dérivée de Victoria/210/2009	9 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)	
de type B/Brisbane/60/2008	9 µg (hémagglutinine)
Formaldéhyde	
Octoxynol-9	
Néomycine (antibiotique)	
Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	max. 0,05 µg
Chlorure de sodium	
Chlorure de potassium (E 508)	
Phosphate disodique dihydraté	
Phosphate monopotassique	
Eau pour préparations injectables pour	0,1 ml

MUTAGRIP S Pasteur (Sanofi Pasteur MSD)

Suivant la notice du 16-08-1995, les particules virales de ce vaccin sont inactivées par la bêta-propiolactone.

D'après la notice du 01-09-1997, ces particules virales sont fragmentées par le Triton X-100 (Octoxynol-9).

La notice du 17-08-1998 ne fait plus mention de la bêta-propiolactone .

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice du 13-08-1999.

Mutagrip S Pasteur est un vaccin destiné à prévenir la grippe saisonnière. Il peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde à partir de l'âge de 3 ans. Une dose de 0,5 ml pourra être administrée aux adultes et aux enfants à partir de l'âge de 36 mois. Les enfants âgés de 6 mois à 35 mois recevront une dose de 0,25 ml ou de 0,50 ml.

Chez les femmes enceintes, l'indication de la vaccination doit être posée en fonction des risques liés à une éventuelle infection grippale. Ce vaccin peut être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 1999-2000

Composition :

*Le vaccin contient le virus grippal inactivé par le formaldéhyde. Les particules virales sont fragmentées par l'Octoxynol-9 et purifiées. Le virus est multiplié **sur des œufs de poule**.*

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 1999-2000.

Antigènes de surface du virus grippal

de type A/Beijing/262/95 X-127 15 µg (hémagglutinine)

analogue à la souche A/Beijing/262/95 (H1N1)

de type A/Sydney/5/97 RESVIR-13 15 µg (hémagglutinine)

analogue à la souche A/Sydney/5/97 (H3N2)

de type B/Yamanashi/166/98 15 µg (hémagglutinine)

analogue à la souche B/Beijing/184/93

Mercure (mercuriothiolate sodique) (conservateur mercuriel) max. 50 µg

Solution tampon : Chlorure de sodium

Chlorure de potassium (E 508)

Hydrogénophosphate de sodium dihydraté

Dihydrogénophosphate de potassium

Résidus du procédé de production : Néomycine (antibiotique)

Formaldéhyde

Octoxynol-9

Eau pour préparations injectables pour une seringue de 0,5 ml

OPTAFLU (Novartis Vaccines / Diagnostics GmbH & Co. KG)

Optaflu a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 01 juin 2007.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA de 2007.

Optaflu est un vaccin à virus inactivé contre la grippe saisonnière. Il peut être injecté par voie intra-musculaire à partir de l'âge de 18 ans.

Ce vaccin peut être utilisé chez la femme enceinte à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut être administré à des femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout

moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2007-2008

Composition :

Le vaccin est fabriqué à partir de souches virales propagées dans **des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK)**. Le vaccin contient les antigènes de surface du virus influenza, hémagglutinine et neuraminidase.

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2007-2008.

Antigènes de surface du virus grippal de type A/ Solomon Islands/IVR-145 analogue à la souche A/ Solomon Islands/3/2006 (H1N1)	15 µg (hémagglutinine)
de type A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161-B analogue à la souche A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)	15 µg (hémagglutinine)
de type B/Malaysia/2506/2004 analogue à la souche B/Malaysia/2506/2004	15 µg (hémagglutinine)

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium (E 508)

Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

TETAGRIP (Sanofi Pasteur MSD SNC)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices de 2009 et 2010.

Tetagrip est destiné à prévenir le tétanos et la grippe saisonnière. Il se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie. Il s'administre en intramusculaire ou en sous-cutanée profonde.

Chez les femmes enceintes à haut risque, il faudra mettre en balance les risques possibles d'infections cliniques et les risques possibles de la vaccination. Les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées avec Tetagrip.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2009-2010

Composition :

Chaque dose de 0,5 ml contient l'anatoxine tétanique et les antigènes de surface de 3 souches de virus grippaux. Ces souches sont multipliées **sur des œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains**, dans un milieu de culture additionné d'antibiotiques.

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2009-2010.

Anatoxine tétanique	min. 40 U.I. (unités internationales)
Antigènes de surface du virus grippal de souche IVR-148 analogue à la souche A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	15 µg (hémagglutinine)
de souche NYMCX-175C dérivée de la souche type A/Uruguay/716/2007 analogue à la souche A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	15 µg (hémagglutinine)
de souche B/Brisbane/60/2008	15 µg (hémagglutinine)
Formaldéhyde	
Oeufs : ovalbumine	max. 0,05 µg
Protéines de poulet	
Octoxynol-9	

Néomycine sulfate (antibiotique)

Solution tampon contenant :

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium (E508)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Saison 2010-2011

Composition :

Chaque dose de 0,5 ml contient l'anatoxine tétanique et les antigènes de surface de 3 souches de virus grippaux. Ces souches sont multipliées **sur des œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains**, dans un milieu de culture additionné d'antibiotiques.

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2010-2011.

Anatoxine tétanique min. 40 U.I. (unités internationales)

Antigènes de surface du virus grippal

de souche A/California/7/2009 (H1N1) 15 µg (hémagglutinine)

de souche A/Perth/16/2009 (H3N2) 15 µg (hémagglutinine)

de souche B/Brisbane/60/2008 15 µg (hémagglutinine)

Formaldéhyde

Oeufs : ovalbumine max. 0,05 µg

Protéines de poulet

Octoxynol-9

Néomycine sulfate (antibiotique)

Solution tampon contenant :

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium (E508)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

VAXIGRIP (Sanofi Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant le vaccin de la saison 2002-2003 et celui de la saison 2007-2008, proviennent des notices d'août 2002 et d'août 2007.

Vaxigrip est un vaccin à virus inactivé contre la grippe saisonnière. Il peut être injecté par voie intra-musculaire ou sous-cutanée profonde à partir de l'âge de 3 ans.

Ce vaccin peut être utilisé chez la femme enceinte à partir du second trimestre de la grossesse. Il peut être administré à la femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Saison 2002-2003

Composition :

Le vaccin contient le virus grippal inactivé par le formaldéhyde. Les particules virales sont fragmentées par l'octoxynol-9 et purifiées. Le virus est multiplié **sur des œufs de poule**.

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2002-2003.

Antigènes de surface du virus grippal

de type A/ New Caledonia/20/99 IVR-116 15 µg (hémagglutinine)

analogue à la souche A/ New Caledonia/20/99 (H1N1)

de type A/ Panama/2007/99 RESVIR 17 15 µg (hémagglutinine)

analogue à la souche A/ Moskow/10/99 (H3N2)

de type B/ Shangdong/7/97
analogue à la souche B/ Hong Kong/330/2001

15 µg (hémagglutinine)

Mercure (mercuriothiolate sodique) (conservateur mercuriel)

Solution tampon : Chlorure de sodium
Chlorure de potassium (E508)
Phosphate monopotassique

Résidus du procédé de production : Néomycine (antibiotique)
Formaldéhyde
Octoxynol-9

Eau pour préparations injectables pour une seringue de 0,5 ml

Saison 2007-2008

Composition :

Le vaccin contient le virus grippal inactivé par le formaldéhyde. Les particules virales sont fragmentées par l'octoxynol-9 et purifiées. Le virus est multiplié **sur des œufs embryonnés de poules, provenant d'élevages reconnus sains.**

Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, et à la décision de l'Union Européenne, pour la campagne 2007-2008.

Antigènes de surface du virus grippal
de type A/ Solomon Islands/IVR-145 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/ Solomon Islands/3/2006 (H1N1)
de type A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161-B 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
de type B/Malaysia/2506/2004 15 µg (hémagglutinine)
analogue à la souche B/Malaysia/2506/2004

Solution tampon : Chlorure de sodium
Chlorure de potassium (E508)
Phosphate monopotassique
Phosphate disodique

Résidus du procédé de production : Ovalbumine (albumine de l'oeuf) max. 0,05 µg
Protéines de poulet
Néomycine (antibiotique)
Formaldéhyde
Octoxynol-9

Eau pour préparations injectables pour une seringue de 0,5 ml

Saison 2010-2011

Les renseignements ci-dessous, concernant le vaccin de la saison 2010-2011, proviennent d'une monographie canadienne de mai 2010.

Ce vaccin est fabriqué par **Sanofi Pasteur SA**, Lyon, France, et distribué par **Sanofi Pasteur Limited**, Toronto, Ontario, Canada.

Vaxigrip 2010-2011 est indiqué pour la prévention de la grippe causée par les souches spécifiques du virus de la grippe contenues dans le vaccin, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 6 mois.

Le virus de la grippe est extrêmement imprévisible, en ce sens qu'il peut subir de temps en temps d'importantes modifications antigéniques. On sait que Vaxigrip, tel qu'il est actuellement constitué, n'est pas efficace contre toutes les souches possibles du virus de la grippe. La protection se limite aux souches de virus à partir desquelles le vaccin a été préparé, ainsi qu'aux souches qui leur sont étroitement apparentées.

Ce vaccin est présenté en fiole multidoses de 5 ml, en ampoules unidose de 0,5 ml et de 0,25 ml, ainsi qu'en seringue unidose de 0,5 ml et de 0,25 ml.

Vaxigrip s'administre en intramusculaire mais ne doit pas être injecté dans la fesse.

Avant d'administrer Vaxigrip, les prestataires de soins de santé doivent informer le sujet à immuniser, son parent ou son tuteur, des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur son état de santé récent, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer aux exigences locales relatives aux renseignements à fournir au sujet, à son parent ou à son tuteur, avant l'immunisation.

Comme l'effet de ce vaccin sur la reproduction n'a pas fait l'objet d'études chez l'animal, on ignore si son administration à une femme enceinte risque de nuire au fœtus. Les données concernant l'administration de ce vaccin à la femme enceinte sont limitées. Il ne doit être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité clairement établie et après une évaluation des avantages et des risques. On ignore si Vaxigrip est excrété dans le lait maternel. Il doit être administré avec prudence aux femmes qui allaitent.

Le Comité consultatif national de l'immunisation du Canada encourage la vaccination annuelle contre la grippe de tous les canadiens pour lesquels il n'existe aucune contre-indication. Ce Comité affirme que la vaccination antigrippale est recommandée à toutes les femmes enceintes et qu'elle est jugée sans danger chez les femmes qui allaitent.

Lors d'une vaccination avec Vaxigrip, il faut avoir sous la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine et d'autres produits appropriés pour traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë à ce vaccin. Les fournisseurs de soins de santé doivent connaître les dernières recommandations relatives au traitement initial de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, notamment en ce qui concerne l'assistance respiratoire.

Composition d'une dose de 0,5 ml :

Vaxigrip est un vaccin antigrippal inactivé trivalent de types A et B, à virions fragmenté. Il contient une suspension stérile préparée à partir de trois souches de virus de la grippe **multipliés dans des oeufs embryonnés**. Les virus sont concentrés, purifiés par centrifugation zonale avec fractionnement par gradient de densité du saccharose, fragmentés à l'aide du Triton X-100, inactivés avec du formaldéhyde, et dilués dans une solution tamponnée au phosphate de sodium. Le type et la quantité d'antigènes viraux contenus dans Vaxigrip sont conformes aux exigences de l'Organisation mondiale de la Santé, applicables dans l'Hémisphère Nord, pour la campagne 2010-2011.

Antigènes de surface du virus grippal

de souche [A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X – 179 A)]	15 µg	(héماغگلوتينine)
analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)		
de souche [A/Victoria/210/2009 (H3N2) (NYMC X-187)]	15 µg	(héماغگلوتينine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)		
de type B/Brisbane/60/2008	15 µg	(héماغگلوتينine)
Formaldéhyde	max.	30 µg
Triton X-100		
Néomycine (antibiotique)		quantités infimes
Mercure (thimérosal) (conservateur)	2 µg	(uniquement dans les flacons multidoses)
Saccharose (sucre ordinaire)		
Phosphate de sodium (solution tampon)		
Chlorure de sodium (quantité nécessaire pour rendre la solution isotonique au plasma sanguin)		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml.

Composition d'une dose de 0,25 ml :

Antigènes de surface du virus grippal		
de souche [A/California/7/2009 (H1N1) (NYMC X – 179 A)]	7,5 µg	(héماغگلوتينine)
analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)		
de souche [A/Victoria/210/2009 (H3N2) (NYMC X-187)]	7,5 µg	(héماغگلوتينine)
analogue à la souche A/Perth/16/2009 (H3N2)		
de type B/Brisbane/60/2008	7,5 µg	(héماغگلوتينine)
Formaldéhyde	max.	15 µg
Triton X-100		

Néomycine (antibiotique)	quantités infimes
Mercure (thimérosal) (conservateur)	1 µg (uniquement dans les flacons multidoses)
Saccharose (sucre ordinaire)	
Phosphate de sodium (solution tampon)	
Chlorure de sodium (quantité nécessaire à rendre la solution isotonique au plasma sanguin)	
Eau pour préparations injectables pour	0,25 ml.

La Grippe aviaire

La **grippe aviaire** est causée par un virus de la grippe de type A qui infecte les oiseaux et les volailles, le virus *Influenza A (H₅N₁)*.

Ce virus n'était transmis à l'homme que très rarement.

En 1997, il y eut, à Hong-Kong, 6 décès dus à ce virus *Influenza A (H₅N₁)*. Ces décès attirèrent l'attention du monde médical sur le passage possible à l'homme des virus grippaux qui infectent sporadiquement la volaille. A partir de 2003, des épidémies sérieuses de grippe aviaire sont survenues dans des élevages intensifs de volailles, notamment en Asie, et le virus s'est transmis à des humains qui étaient en contact étroit avec ces animaux. Des milliers de volailles ont été abattues pour tenter d'assainir les élevages industriels. En Asie, certains pays, touchés par d'importantes flambées de grippe aviaire à virus A(H5N1), ont mis en place des programmes de vaccination des volailles. Malgré ces mesures, la grippe aviaire n'est pas encore éradiquée et des virus A(H5N1) hautement pathogènes continuent à circuler dans les élevages.

La pandémie catastrophique de cette grippe dans la population humaine, pandémie annoncée et tant redoutée par les spécialistes de l'influenza, n'a cependant pas encore eu lieu, le virus ne se transmettant que difficilement de la volaille à l'homme et ne semblant pas se transmettre d'humain à humain. Il n'en est pas moins vrai que ce virus peut s'avérer dangereux pour l'être humain. La maladie touche surtout des personnes jeunes en contact avec de la volaille contaminée, que ce soit des animaux vivants ou des animaux morts, le virus pouvant persister dans les tissus animaux, viscères et viande, après l'abattage.

Il n'est pas du tout prouvé que des déjections d'oiseaux migrateurs, porteurs du virus, puissent occasionner, chez les animaux et les humains, des épidémies de grippe aviaire.

L'OMS suit de près le développement de la grippe aviaire dans la population humaine, elle publie plusieurs fois par mois, depuis 2003, le

nombre de cas de grippe aviaire rencontrés dans le monde. Comme il ressort du tableau de la page suivante, la maladie est, dans plus de 50% des cas, mortelle. Mais il est important d'observer que ces chiffres sont ceux des cas de grippe aviaire confirmés, et la plupart du temps, il s'agit de personnes ayant été hospitalisées. Il n'y a pas de données concernant des cas « non médicalisés » de grippe aviaire.

Des vaccins existent depuis plusieurs années contre cette maladie. Les vaccins contre la grippe aviaire décrits plus loin dans ce document, contiennent des souches de virus ayant les caractéristiques des souches de 2004. Or le virus de la grippe aviaire, tout comme le virus de la grippe saisonnière, mute régulièrement. Des nouvelles souches déjouent les défenses immunitaires des organismes déjà vaccinés. C'est pourquoi d'autres vaccins contenant des souches de virus H5N1 de 2005, de 2006, de 2007, et de 2008, ont été produits par des institutions officielles comme le CDC ou la FDA. Mais ce n'est pas suffisant car les vaccins contre la grippe aviaire doivent continuellement être adaptés en fonction de l'émergence de nouvelles souches épidémiques. A la date du 17 février 2011, l'OMS proposait trois nouvelles souches pour la préparation de vaccins contre la grippe aviaire, la souche A/Egypt/N03072/2010, la souche A/Hubei/1/2010-like, et la souche A/barn swallow/Hong Kong/D10-1161/2010-like.

C'est ainsi qu'en fonction des nouveaux virus apparus, l'OMS se charge de proposer régulièrement les souches les plus adéquates de virus A(H5N1) pour la production de vaccins contre la grippe aviaire.

Les vaccins contre la grippe aviaire décrits ci-dessous provoquent des effets secondaires semblables aux vaccins antigrippaux saisonniers.

(Voir Biblio 411 ; 1044 - 1054)

(Voir aussi **Mercure** et **Squalène**)

(Voir également **La Grippe saisonnière**)

GRIPPE AVIAIRE : SITUATION DES CAS CONFIRMES PAR L'OMS AU 9 AOÛT 2011

<i>Pays</i>	<i>Nombre de cas de 2003 à Août 2011</i>	<i>Nombre de décès de 2003 à Août 2011</i>	<i>Pourcentage de décès</i>
DJIBOUTI	1	0	0,00%
MYANMAR	1	0	0,00%
NIGERIA	1	1	100,00%
REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE POPULAIRE DU LAOS	2	2	100 %
BANGLADESH	3	0	0,00%
IRAK	3	2	67,00%
PAKISTAN	3	1	33,00%
AZERBAIDJAN	8	5	63,00%
TURQUIE	12	4	33,00%
CAMBODGE	17	15	88,00%
THAILANDE	25	17	68,00%
CHINE	40	26	65,00%
VIETNAM	119	59	50,00%
EGYPTE	151	52	34,00%
INDONESIE	178	146	82,00%
TOTAL	564	330	59,00%

Vaccins contre la Grippe aviaire

AFLUNOV (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Aflunov a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 29-11-2010. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 24-01-2011.

Aflunov est un vaccin grippal pré-pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée. Il s'administre par voie intramusculaire. L'immunisation sera obtenue par 2 doses. Les injections seront séparées par un intervalle de 3 semaines. Ce vaccin peut être administré à partir de l'âge de 18 ans.

Avant de vacciner les femmes enceintes avec Aflunov, les professionnels de santé doivent évaluer le bénéfice et les risques potentiels de l'administration de ce vaccin pour celles-ci, prenant en considération les recommandations officielles. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de ce vaccin durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère et les risques pour l'enfant doivent être pris en considération avant l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Aflunov est un vaccin à virus grippal inactivé, avec adjuvant, contenant les antigènes de surface, hémagglutinine et neuraminidase du virus de la grippe aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.*

Antigènes de surface du virus de la grippe, souche NIBRG-14 analogue à la souche A/ Vietnam /1194/ 2004 (H₅N₁) 7,5 µg (hémagglutinine)

Adjuvant MF59C.1 contenant : Squalène 9 750 µg

Polysorbate 80 (E 433)	1 175	µg
Sorbitan trioléate	1 175	µg
Sulfate de néomycine (antibiotique)		
Kanamycine (antibiotique)		
CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium)		
Formaldéhyde		
Résidus d'oeufs et de protéines de poulet		
Chlorure de sodium		
Chlorure de potassium (E 508)		
Phosphate monopotassique		
Phosphate disodique dihydraté		
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)		
Chlorure de calcium dihydraté (E 509)		
Citrate de sodium (E 331)		
Acide citrique (E 330)		
Eau pour préparations injectables pour		0,5 ml

DARONRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Daronrix a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 21-03-2007. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 11-04-2007.

Daronrix est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée. Il s'administre par voie intramusculaire. Il est destiné aux adultes âgés de 18 à 60 ans. L'immunisation comprendra l'injection de 2 doses faites à 3 semaines d'intervalle.

Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et risques potentiels de l'administration du vaccin aux femmes enceintes, en prenant en compte les recommandations officielles. Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Daronrix est un vaccin grippal à virus entier, inactivé, avec adjuvant, contenant l'antigène analogue à la souche pandémique aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.*

Antigène analogue à la souche A/ Vietnam /1194/ (H ₅ N ₁)	15	µg	(hémagglutinine)
Aluminium (hydroxyde d'aluminium hydraté)	50	µg	d'Al ⁺⁺⁺
Phosphate d'aluminium	450	µg	d'Al ⁺⁺⁺
Mercure (thiomersal)	50	µg	
Résidus de : Oeufs			traces
Protéines de poulet			traces
Sulfate de gentamicine (antibiotique)			traces
Chlorure de sodium			
Phosphate disodique dodécahydraté			
Phosphate monopotassique			
Chlorure de potassium (E 508)			
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)			
Eau pour préparations injectables pour			0,5 ml

FOCLIVIA (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.)

Focetria H5N1, vaccin précurseur du Foclivia avait reçu son autorisation de mise sur le marché européen le 2 mai 2007.

Foclivia, lui, a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 19-10-2009. Les renseignements ci-dessous, concernant Foclivia, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 11-04-2007.

Foclivia est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée. Il s'administre par voie intramusculaire. Il est destiné aux adultes âgés de 18 à 60 ans. L'immunisation comprendra l'injection de 2 doses données à 3 semaines d'intervalle.

Avant de vacciner les femmes enceintes avec Foclivia, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'administration de ce vaccin à celles-ci, en prenant en compte les recommandations officielles. Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Foclivia est un vaccin à virus grippal inactivé, avec adjuvant, contenant les antigènes de surface, hémagglutinine et neuraminidase du virus de la grippe aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs.***

Antigènes de surface du virus de la grippe souche A/ Vietnam /1194/ (H ₅ N ₁)	7,5	µg	(hémagglutinine)
Adjuvant MF59C.1 contenant : Squalène	9 750	µg	
Polysorbate 80 (E433)	1 175	µg	
Sorbitan trioléate	1 175	µg	
Sulfate de néomycine (antibiotique)			
Kanamycine (antibiotique)			
CTAB (bromure de cétyltriméthylammonium)			
Formaldéhyde			
Résidus d'oeufs et de protéines de poulet			
Chlorure de sodium			
Chlorure de potassium (E 508)			
Phosphate monopotassique			
Phosphate disodique dihydraté			
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)			
Chlorure de calcium dihydraté (E 509)			
Citrate de sodium (E 331)			
Acide citrique (E 330)			
Eau pour préparations injectables pour			0,5 ml

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (Baxter AG- Autriche)

Celvapan H5N1, vaccin précurseur du Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter, avait reçu son autorisation de mise sur le marché européen le 04-03-2009 (EMA/H/C982).

Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter, lui, a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 19-10-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 17-12-2009.

Pandemic Influenza Vaccine H5N1 Baxter est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée.

Il se présente sous forme de flacon multidose. Une suspension de 5 ml correspond à 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Il s'injecte par voie intramusculaire.

Il est destiné aux adultes à partir de 18 ans et jusqu'au-delà de 60 ans.

Il peut être administré aux femmes enceintes à tous les stades de la grossesse. L'administration à des sujets âgés de moins de 18 ans tiendra compte des recommandations nationales.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition pour 0,5 ml du flacon :

Ce vaccin est un vaccin grippal à virus entier, inactivé, contenant l'antigène de la souche pandémique aviaire. Le virus est multiplié **sur cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe vert africain**.

Antigènes de surface du virus grippal de type A / Vietnam /1203/ 2004 (H ₅ N ₁)	7,5 µg (hémagglutinine)
Résidus de : Formaldéhyde	traces
Benzonase	traces
Saccharose (sucre ordinaire)	traces
Trométamol (alcalinisant)	
Chlorure de sodium	
Polysorbate 80 (E433)	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 GSKB (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Pandemrix H5N1, vaccin précurseur du Pandemic Influenza Vaccine H5N1 GSKB, avait reçu son autorisation de mise sur le marché européen le 20 mai 2008.

Pandemic Influenza Vaccine H5N1 GSKB, lui, a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 19-10-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant Pandemic Influenza Vaccine H5N1 GSKB, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 17-12-2009.

Le Vaccin Grippal Pandémique (H5N1) GSKB est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée.

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon contenant une émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Le vaccin s'injecte par voie intramusculaire. Il est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Avant de vacciner des femmes enceintes ou qui allaitent avec ce vaccin, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de son administration à celles-ci, en prenant en compte les recommandations officielles.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

Le vaccin grippal pandémique est un vaccin grippal à virus fragmenté, inactivé, avec adjuvant, contenant l'antigène analogue à la souche pandémique aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.

0,5 ml du flacon de suspension contient :

Antigènes de surface du virus grippal de type A souche NIBRG-14 analogue à celui de type A souche Vietnam /1194/ 2004 (H ₅ N ₁)	3,75 µg (hémagglutinine)
Mercure (thiomersal)	5 µg
Polysorbate 80 (E 433)	
Octoxynol-10	
Résidus de : Oeufs	traces
Protéines de poulet	traces

Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	traces
Désoxycholate de sodium	traces
Sulfate de gentamicine (antibiotique)	traces
Formaldéhyde	traces
Chlorure de sodium (NaCl)	
Phosphate disodique dodécahydraté (Na ₂ HPO ₄)	
Phosphate monopotassique (K ₂ HPO ₄)	
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)	
Chlorure de magnésium (MgCl ₂) (E 511)	
Eau pour préparations injectables	

0,5 ml du flacon d'émulsion contient :

Adjuvant ASO3 composé de :			
Squalène	10 860	µg	
DL-alpha-tocophérol (vitamine E)	11 860	µg	
Polysorbate 80 (E433)	4 850	µg	

Chlorure de sodium (NaCl)	
Phosphate disodique dodécahydraté (Na ₂ HPO ₄)	
Phosphate monopotassique (K ₂ HPO ₄)	
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)	
Eau pour préparations injectables	

PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 Novartis

Prepandemic influenza vaccine H5N1 Novartis a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 29-11-2010.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 24-01-2011.

Prepandemic influenza vaccine H5N1 Novartis est un vaccin grippal prépandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée. Il s'administre par voie intramusculaire en 2 doses. Les injections de ces doses seront séparées par un intervalle de 3 semaines. Ce vaccin peut être administré à partir de l'âge de 18 ans.

Avant de vacciner les femmes enceintes avec ce vaccin, les professionnels de santé doivent évaluer le bénéfice et les risques potentiels de son administration à celles-ci, prenant en considération les recommandations officielles. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de ce vaccin durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère et les risques pour l'enfant doivent être pris en considération avant l'administration de ce vaccin à une femme qui allaite.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Prepandemic influenza vaccine H5N1 Novartis est un vaccin à virus grippal inactivé, avec adjuvant, contenant les antigènes de surface, hémagglutinine et neuraminidase du virus de la grippe aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.*

Antigènes de surface du virus de la grippe, souche NIBRG-14 analogue à la souche A/ Vietnam /1194/ 2004 (H₅N₁)

	7,5	µg	(hémagglutinine)
Adjuvant MF59C.1 contenant :			
Squalène	9 750	µg	
Polysorbate 80 (E 433)	1 175	µg	
Sorbitan trioléate	1 175	µg	

Sulfate de néomycine (antibiotique)	
Kanamycine (antibiotique)	
CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium)	
Formaldéhyde	

Résidus d'oeufs et de protéines de poulet	
Chlorure de sodium	
Chlorure de potassium (E 508)	
Phosphate monopotassique	
Phosphate disodique dihydraté	
Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)	
Chlorure de calcium dihydraté (E 509)	
Citrate de sodium (E 331)	
Acide citrique (E 330)	
Eau pour préparations injectables	pour 0,5 ml

PREPANDRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Prepandrix a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 14-05-2008. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 21-12-2009.

Prepandrix est un virus grippal prépandémique. Il est destiné à immuniser contre le sous-type H₅N₁ de la grippe A (grippe aviaire).

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon d'émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Le vaccin s'injecte par voie intramusculaire. Il est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Avant de vacciner des femmes enceintes ou qui allaitent avec Prepandrix, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de son administration à celles-ci, en prenant en compte les recommandations officielles.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Prepandrix est un vaccin grippal à virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant, contenant l'antigène analogue à la souche pandémique aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.*

0,5 ml du flacon de suspension contient :

Antigènes de surface du virus grippal	
de type A souche PR8-IBCDC-RG-2	3,75 µg (hémagglutinine)
analogue à celui de type A souche Indonesia/ 05/ 2005 (H ₅ N ₁)	
Mercure (thiomersal)	5 µg
Polysorbate 80 (E 433)	
Octoxynol-10	
Résidus de :	
Oeufs	traces
Protéines de poulet	traces
Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	traces
Désoxycholate de sodium	traces
Sulfate de gentamicine (antibiotique)	traces
Formaldéhyde	traces
Chlorure de sodium (NaCl)	
Phosphate disodique dodécahydraté (Na ₂ HPO ₄)	
Phosphate monopotassique (K ₂ HPO ₄)	
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)	
Chlorure de magnésium (MgCl ₂) (E 511)	
Eau pour préparations injectables	

0,5 ml du flacon d'émulsion contient :

Adjuvant ASO3 composé de :		
Squalène	10 690	µg
DL-alpha-tocophérol (vitamine E)	11 860	µg

	Polysorbate 80 (E433)	4 860 µg
Chlorure de sodium (NaCl)		
Phosphate disodique dodécahydraté (Na ₂ HPO ₄)		
Phosphate monopotassique (K ₂ HPO ₄)		
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)		
Eau pour préparations injectables		

VACCIN GRIPPAL PREPANDEMIQUE H5N1 (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Le vaccin grippal prépandémique H5N1 de GSKB a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 26-09-2008.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 07-12-2009.

Le Vaccin grippal prépandémique (H5N1) GSKB est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe aviaire officiellement déclarée.

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon contenant une émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Il s'injecte par voie intramusculaire. Il est destiné aux adultes à partir de 18 ans.

Avant de vacciner des femmes enceintes ou qui allaitent avec ce vaccin, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de son administration à celles-ci, en prenant en compte les recommandations officielles.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, une surveillance médicale du vacciné doit être assurée après l'administration de ce vaccin. Le vaccinateur doit pouvoir à tout moment disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à une réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration de ce vaccin.

Composition :

*Le vaccin grippal pandémique est un vaccin grippal à virus fragmenté, inactivé, avec adjuvant, contenant l'antigène analogue à la souche pandémique aviaire. Le virus est multiplié **sur des oeufs**.*

0,5 ml du flacon de suspension contient :

Antigènes de surface du virus grippal de type A souche NIBRG-14 analogue à celui de type A souche Vietnam /1194/ 2004 (H ₅ N ₁)	3,75 µg (hémagglutinine)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------

Mercure (thiomersal)	5 µg
----------------------	------

Polysorbate 80 (E 433)	
------------------------	--

Octoxynol-10	
--------------	--

Résidus de :	Oeufs	traces
	Protéines de poulet	traces
	Ovalbumine (albumine de l'oeuf)	traces
	Désoxycholate de sodium	traces
	Sulfate de gentamicine (antibiotique)	traces
	Formaldéhyde	traces

Chlorure de sodium (NaCl)	
---------------------------	--

Phosphate disodique dodécahydraté (Na ₂ HPO ₄)	
-----------------------------------------------------------------------	--

Phosphate monopotassique (K ₂ HPO ₄)	
-------------------------------------------------------------	--

Chlorure de potassium (KCl) (E 508)	
-------------------------------------	--

Chlorure de magnésium (MgCl ₂) (E 511)	
----------------------------------------------------	--

Eau pour préparations injectables	
-----------------------------------	--

0,5 ml du flacon d'émulsion contient :

Adjuvant ASO3 composé de :	Squalène	10 860 µg
	DL-alpha-tocophérol (vitamine E)	11 860 µg
	Polysorbate 80 (E433)	4 850 µg

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique dodécahydraté (Na_2HPO_4)
Phosphate monopotassique (K_2HPO_4)
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)
Eau pour préparations injectables

La Grippe "Mexicaine"

La **grippe « mexicaine »** est causée par le nouveau virus aviaire-porcine-humain. C'est la nouvelle grippe A (H_1N_1). Nous désignons par "mexicaine" cette grippe, afin d'éviter toute confusion avec la grippe aviaire et la grippe porcine.

Suivant le « Petit Larousse illustré 2009 », une épidémie est « *la propagation subite et rapide d'une maladie, par contagion, à un grand nombre de personnes d'une région* », et une pandémie est « *une épidémie qui s'étend sur un ou plusieurs continents* ».

Par des documents divers, en 1999, 2005 et février 2009, l'OMS a défini les termes d'épidémie et de pandémie en ce qui concerne le virus grippal. Elle a ainsi défini les divers stades de propagation d'un virus grippal nouveau et les mesures à mettre en oeuvre à chacun de ces stades. Les phases 1 à 3 constituent la période interpandémique, les phases 3, 4 et 5 la période d'alerte à la pandémie et la phase 6 la période de pandémie. La phase 5 est atteinte *lorsque le nouveau virus se transmet de façon accrue et durable dans la population générale dans au moins deux pays d'une même Région OMS*. Si ce nouveau virus se transmet, en plus, à *au moins un pays d'une autre Région OMS*, la phase 6, la phase de pandémie, est atteinte.

Cette définition de pandémie reste cependant fort imprécise, car quelle gravité la maladie doit-elle avoir et quel est le nombre de cas qu'il faut répertorier pour avoir une épidémie ou une pandémie ?

Quelques cas d'infections par un nouveau virus grippal, par exemple au Mexique et aux Etats-Unis, plus quelques cas d'infections par ce même virus, par exemple en Espagne, peuvent constituer des critères suffisants, suivant la définition de l'OMS, pour que le stade de pandémie soit atteint et pour que la population mondiale puisse en être affolée.

L'épidémie de grippe mexicaine démarra au Mexique en avril 2009. Très vite, suivant les définitions de l'OMS, le niveau d'épidémie monta et le 11 juin 2009, l'OMS déclara que la phase 6 de cette épidémie était atteinte et que l'on devait

donc parler de pandémie. Ceci déclencha la fabrication de millions de masques protecteurs et la production accélérée de vaccins contre le nouveau virus.

Cette « pandémie » donna lieu à des vaccinations massives.

Les effets secondaires rencontrés avec ces vaccins « pandémiques » sont comparables à ceux rencontrés avec les vaccins pour la grippe saisonnière. Ces effets secondaires furent soigneusement répertoriés.

Une attention particulière fut apportée à la surveillance du syndrome de Guillain-Barré, un trouble du système immunitaire affectant les racines nerveuses et provoquant de la paralysie. Le nouveau virus A (H_1N_1)2009 est en effet en partie dérivé du virus de la grippe porcine. Or, aux Etats-unis, en 1976, eut lieu une épidémie de grippe porcine. Un virus de la grippe du porc était passé d'une porcherie à un cantonnement militaire où la mort d'un militaire par grippe maligne a fait craindre une pandémie analogue à la grippe espagnole de 1918-1919. La crainte d'une nouvelle grippe espagnole a déclenché la vaccination en masse de plusieurs millions de personnes avec un vaccin grippal contenant le virus porcine, A (H_1N_1), sous-type A/New Jersey/76. Ce virus porcine ne provoqua, en fait, qu'une mini-épidémie limitée à 200 cas d'infections humaines. Mais, suite à cette campagne de vaccination, de très nombreux cas de syndrome de Guillain-Barré apparurent. Le risque de syndrome de Guillain-Barré dans les 8 semaines suivant la vaccination fut estimé à environ 10 cas par million de vaccinations, 10 fois plus qu'avec le vaccin contre la grippe saisonnière. Avec la campagne de vaccination contre la grippe mexicaine, l'on pouvait donc aussi craindre une recrudescence de ce syndrome.

Un étude de 2010 évalue, aux Etats-Unis, l'incidence annuelle de ce syndrome avec le vaccin A (H_1N_1)2009 à 0,8 cas par million de vaccinations, ce qui est un chiffre qui se rapproche de celui obtenu avec le vaccin antigrippal saisonnier.

Avec le vaccin A (H₁N₁)2009 le nombre de cas d'anaphylaxie, réaction allergique brutale grave, est estimé à 0,1 à 1 cas par 100 000 vaccinations.

Un étude japonaise de 2010 fait état, avec ce vaccin, de 107 morts sur 15 millions de doses de vaccin administrées, ce qui nous fait 7 cas par million de vaccinations. Ces cas concernaient surtout des personnes âgées qui, pour la plupart, sont décédées dans les 4 jours qui ont suivi la vaccination.

Au cours de la campagne de vaccination contre cette grippe, on a remarqué, dans certains pays, une augmentation des cas de narcolepsie. La narcolepsie est un accès irrépressible de

sommeil, de courte durée. Ces accès sont répétitifs et peuvent être associés à une cataplexie, une diminution ou une perte de tonus musculaire. La narcolepsie-cataplexie est due à des troubles au niveau du cerveau. On ignore comment le vaccin a pu causer ces ennuis. Il faut cependant se rappeler que la plupart des vaccins employés pendant la campagne de vaccination contre la grippe mexicaine contenaient du mercure, un métal neurotoxique.

(Voir Biblio 415-416 ; 418 ; 420-421 ; 1055 - 1085)

(Voir aussi **Mercure** et **Squalène**)

(Voir également **La Grippe saisonnière**)

Vaccins contre la Grippe « mexicaine »

AREPANRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Arepanrix a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 25-03-2010.

Arepanrix n'est plus autorisé sur le marché européen depuis le 18-01-2011.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 26-04-2010.

Arepanrix est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon contenant une émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml.

Le vaccin s'injecte par voie intramusculaire. Il est destiné aux enfants, adolescents et adultes.

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, l'immunisation comporte de préférence deux injections à minimum 3 semaines d'intervalle.

Entre 18 et 60 ans l'immunisation peut ne comporter qu'une seule injection.

La vaccination des adolescents âgés de 10 à 17 ans pourra ne comporter qu'une seule injection d'une dose ou d'une demi-dose.

Les enfants âgés de 6 mois à 9 ans recevront deux injections d'une demi-dose de vaccin.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes.

Arepanrix ne peut en aucun cas être injecté par voie intraveineuse.

Comme pour tout vaccin qui s'administre par voie intramusculaire, Arepanrix est contre-indiqué chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine. Le professionnel de santé qui vaccine devra dans ces cas juger de l'opportunité et du risque de la vaccination par voie sous-cutanée.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller le patient dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette éventualité.

Composition de 0,25 ml de suspension :

*Le virus est multiplié **sur des oeufs**. Il est fragmenté et inactivé. Il contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase.*

Antigènes de surface du virus de la grippe , souche X-179A

analogue à la souche A / California / 7 / 2009 (H₁N₁) 3,75 µg (hémagglutinine)

Mercure (thiomersal) 5 µg

Résidus de : Oeufs traces

Protéines de poulet traces

Ovalbumine (albumine d'oeuf) traces

Désoxycholate de sodium	traces
Formaldéhyde	traces
Chlorure de sodium (NaCl)	
Phosphate disodique anhydre (Na ₂ HPO ₄)	
Phosphate monopotassique (KH ₂ PO ₄)	
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)	
Eau pour préparations injectables	

Composition de 0,25 ml d'émulsion :

Adjuvant ASO3 composé de :	Squalène	10 690	µg
	DL-alpha-tocophérol (vitamine E)	11 860	µg
	Polysorbate 80 (E 433)	4 860	µg
Chlorure de sodium (NaCl)			
Phosphate disodique anhydre (Na ₂ HPO ₄)			
Phosphate monopotassique (KH ₂ PO ₄)			
Chlorure de potassium (KCl) (E 508)			
Eau pour préparations injectables			

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Lorsque les constituants du flacon de suspension et du flacon d'émulsion ont été mélangés, ils forment une solution. Celle-ci ne peut être conservée à une température supérieure à 25°C et doit être utilisée dans les 24 heures.

CELVAPAN (Baxter- Autriche)

Celvapan (H1N1) a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 04-03-2009. Il ne pouvait être commercialisé qu'en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Celvapan a reçu son autorisation de commercialisation pour le marché européen le 2 Octobre 2009 (Doc.Ref. EMA/622908/2009).

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 15-11-2009 et du 28-07-2011.

Celvapan est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se présente sous forme d'un flacon multidose. Une suspension de 5 ml correspond à 10 doses de vaccin de 0,5 ml.

Le vaccin pourra être donné à partir de l'âge de 18 ans. L'immunisation nécessite deux doses de vaccin, injectées par voie intramusculaire. L'intervalle minimum entre deux injections sera de 3 semaines.

Les enfants âgés de 6 mois à 17 ans seront, si nécessaire, vaccinés comme les adultes.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes.

Comme pour tout vaccin qui s'administre par voie intramusculaire, le Celvapan est contre-indiqué chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine. Le professionnel de santé qui vaccine devra, dans ces cas-là, juger de l'opportunité et du risque de la vaccination par voie sous-cutanée.

Celvapan ne peut en aucun cas être administré par voie intraveineuse.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le patient après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Composition d'une dose de 0,5 ml de vaccin :

*Celvapan est un vaccin grippal à virus entier, inactivé, contenant l'antigène de la souche pandémique "mexicaine". Le virus est multiplié **sur cellules Vero , lignée cellulaire continue dérivée de cellules de mammifère (rein de singe vert africain)** .*

Antigènes de surface du virus grippal
de type A / California / 07 / 2009 (H₁N₁)

7,5 µg (hémagglutinine)

Résidus de : *Formaldéhyde* traces
Benzonase traces
Saccharose (sucre) traces
Trométamol (alcalinisant)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Leur durée de validité est de 1 an. Tout flacon ouvert doit être utilisé immédiatement, le produit ne se conservant pas plus de 3 heures à la température ambiante.

FOCETRIA (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Italie)

Focetria (H1N1) a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 2 mai 2007. Il ne pouvait être commercialisé qu'en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée. Focetria a reçu son autorisation de commercialisation sur le marché européen le 25 Septembre 2009 (Doc.Ref. EMA/602582/2009).

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 04-12-2009 et du 23-05-2011.

Focetria est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se présente sous forme d'une seringue prête à l'emploi contenant une dose de 0,5 ml.

Le vaccin est destiné aux enfants, adolescents et adultes. Il pourra être donné dès l'âge de 6 mois. L'immunisation nécessite deux doses de vaccin de 0,5 ml, injectées par voie intramusculaire. L'intervalle minimum entre deux injections sera de 3 semaines.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes.

Focetria ne peut en aucune façon être injecté par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le patient après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Composition d'une dose de 0,5 ml de vaccin :

*Le virus est multiplié **sur des oeufs**. Il est fragmenté et inactivé. Il contient les antigènes, hémagglutinine et neuraminidase. Il est adjuvanté avec le MF59C.1*

Antigènes de surface du virus de la grippe , souche NYMC X -181

analogue à la souche A / California / 07 / 2009 (H₁N₁) 7,5 µg (hémagglutinine)

Adjuvant MF59C.1 contenant :

<i>Squalène</i>	<i>9 750</i>	<i>µg</i>
<i>Polysorbate 80 (E 433)</i>	<i>1 175</i>	<i>µg</i>
<i>Sorbitan trioléate</i>	<i>1 175</i>	<i>µg</i>

Sulfate de néomycine (antibiotique)

Kanamycine (antibiotique)

CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium)

Formaldéhyde

Résidus d'oeufs

Résidus de protéines de poulet

Ovalbumine (albumine d'oeuf)

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium (E 508)

Phosphate monopotassique

Phosphate disodique dihydraté

Chlorure de magnésium hexahydraté (E 511)

Chlorure de calcium dihydraté (E 509)

Citrate de sodium (E 331)

Acide citrique (E 330)

Eau pour préparations injectables pour

0,5 ml

Les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. La durée de validité de ce vaccin est de 1 an.

HUMENZA (Sanofi Pasteur S.A.)

Humenza a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 08-06-2010.

Humenza n'est plus autorisé sur le marché européen depuis le 14-06-2011.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier EPAR de l'EMA du 08-07-2010.

Humenza est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon contenant une émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Le vaccin s'injecte par voie intramusculaire.

Le vaccin est destiné aux enfants, adolescents et adultes.

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, l'immunisation comporte deux injections à 3 semaines minimum d'intervalle.

Entre 3 ans et 60 ans l'immunisation peut ne comporter qu'une seule injection.

Les enfants âgés de 6 mois à 3 ans recevront deux injections d'une demi-dose de vaccin.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes, en prenant en compte les recommandations officielles.

Humenza ne peut en aucun cas être injecté par voie intraveineuse.

Comme pour tout vaccin qui s'administre par voie intramusculaire, Humenza est contre-indiqué chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine. Le professionnel de santé qui vaccine devra juger de l'opportunité et du risque de la vaccination par voie sous-cutanée.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le patient après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Composition de 0,25 ml du flacon de suspension :

*Le virus est multiplié **sur des oeufs**. Il est fragmenté et inactivé. Il contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase.*

Antigènes de surface du virus de la grippe , souche NYMC X -179A

analogue à la souche A / California / 7 / 2009 (H₁N₁) 3,8 µg (hémagglutinine)

Mercure (thiomersal) (conservateur) 11,3 µg

Octoxynol-9

Résidus de : Oeufs traces

Protéines de poulet traces

Ovalbumine (albumine d'oeuf) traces

Désoxycholate de sodium traces

Néomycine (antibiotique) traces

Formaldéhyde traces

Chlorure de sodium

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium (E 508)

Eau pour préparations injectables

Composition de 0,25 ml du flacon d'émulsion :

Adjuvant AFO3 composé de : Squalène 12 400 µg

Oléate de sorbitane 1 900 µg

Ether de polyoxyéthylène cétostéarylique 2 400 µg

Chlorure de sodium
 Phosphate disodique dihydraté
 Phosphate monopotassique
 Chlorure de potassium (E 508)
 Eau pour préparations injectables

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Lorsque les constituants du flacon de suspension et du flacon d'émulsion ont été mélangés, ils forment une solution. Celle-ci ne peut être conservée à une température supérieure à 25°C et doit être utilisée dans les 24 heures.

INFLUENZA A (H1N1) 2009 MONOVALENT VACCINE (Sanofi Pasteur Inc.)

L'Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine a reçu de la FDA (Food and Drug Administration) son autorisation de mise sur le marché des Etats-Unis le 15 Septembre 2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice de 2009 destinée aux Etats-Unis.

Ce vaccin grippal pandémique est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Le vaccin est conditionné :

en ampoule-seringue de 0,25 ml pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois,

en ampoule-seringue de 0,5 ml pour les enfants à partir de 3 ans, pour les adolescents et pour les adultes,

en flacon unidose de 0,5 ml pour les enfants à partir de 3 ans, pour les adolescents et pour les adultes,

en flacon multidose de 5 ml pour les enfants à partir de 3 ans, pour les adolescents et pour les adultes.

Le vaccin s'administre par voie intramusculaire :

2 injections de 0,25 ml à 1 mois d'intervalle pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois,

2 injections de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle pour les enfants âgés de 3 à 9 ans,

1 injection de 0,5 ml pour les personnes âgées de plus de 10 ans.

Les femmes enceintes et les femmes qui allaitent ne devront être vaccinées qu'en cas de nécessité.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller le patient dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin et de toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette éventualité.

Composition d'une dose de 0,5 ml :

*Le virus est multiplié **sur des oeufs de poules fécondés**. Il est inactivé par le formaldéhyde, concentré et purifié dans une solution de sucre, puis fragmenté par un détergent, le Triton X-100. Les fragments de virus sont alors purifiés puis mélangés à un tampon phosphate dans une solution de sel. Aucun antibiotique n'est utilisé au cours de la fabrication de ce vaccin.*

Antigènes de surface du virus de la grippe,

analogue à la souche A / California / 07 / 2009 (H₁N₁)

15 µg (hémagglutinine)

Formaldéhyde

max.

100 µg

Triton X-100 (détergent)

max.

0,02 %

Saccharose (sucre ordinaire)

max.

2 %

Gélatine

max.

0,05 %

Résidus d'oeufs

Solution tampon contenant des phosphates

Chlorure de sodium

Mercure (thimerosal) (conservateur)

25 µg (par dose dans le flacon multidose)

Eau pour préparations injectables

PANDEMRIX (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)

Pandemrix a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 20-05-2008. Il ne pouvait être commercialisé qu'en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Le Pandemrix a reçu son autorisation de commercialisation sur le marché européen le 25 Septembre 2009 (Doc.Ref. EMA/602582/2009).

L'Agence européenne du médicament (EMA) recommande, dans une note du 21-07-2011 de restreindre l'usage du Pandemrix car des cas de narcolepsie (accès de sommeil soudain et irrésistible) sont apparus, notamment en Finlande et en Suède, suite à l'administration de ce vaccin.

Pandemrix est le vaccin dont la Belgique, en 2009, a acheté 12.500.000 doses pour faire face à la grippe mexicaine.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 23-12-2009 et du 25-07-2011.

Pandemrix est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se compose d'un flacon contenant une suspension de 2,5 ml et d'un flacon contenant une émulsion de 2,5 ml. Après mélange des deux flacons on obtient 10 doses de vaccin de 0,5 ml. Ce vaccin s'injecte par voie intramusculaire.

Le vaccin est destiné aux enfants, adolescents et adultes.

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, l'immunisation comporte deux injections à 3 semaines minimum d'intervalle.

Entre 18 et 60 ans l'immunisation peut ne comporter qu'une seule injection.

La vaccination des adolescents âgés de 10 à 17 ans pourra ne comporter qu'une seule injection d'une dose ou d'une demi-dose.

Les enfants âgés de 6 mois à 9 ans recevront deux injections d'une demi-dose de vaccin.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes.

Pandemrix ne peut en aucun cas être injecté par voie intraveineuse.

Comme pour tout vaccin qui s'administre par voie intramusculaire, Pandemrix est contre-indiqué chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine. Le professionnel de santé qui vaccine devra juger, dans ces cas, de l'opportunité et du risque de la vaccination par voie sous-cutanée.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le patient après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Composition de 0,25 ml du flacon de suspension :

*Le virus est multiplié **sur des oeufs**. Il est fragmenté et inactivé. Il contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase.*

Antigènes de surface du virus de la grippe , souche X-179A
analogue à la souche A / California / 07 / 2009 (H₁N₁) 3,75 µg (hémagglutinine)

Mercure (thiomersal) (conservateur) 5 µg

Polysorbate 80 (E 433)

Octoxynol-10

Résidus de : Oeufs traces

Protéines de poulet traces

Ovalbumine (albumine d'oeuf) traces

Désoxycholate de sodium traces

Sulfate de gentamicine (antibiotique) traces

Formaldéhyde traces

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

Chlorure de potassium (KCl) (E 508)

Chlorure de magnésium (MgCl₂) (E 511)
Eau pour préparations injectables

Composition de 0,25 ml du flacon d'émulsion :

Adjuvant ASO3 composé de :	Squalène	10 690	µg
	DL-alpha-tocophérol (vitamine E)	11 860	µg
	Polysorbate 80 (E 433)	4 860	µg
Chlorure de sodium	(NaCl)		
Phosphate disodique anhydre	(Na ₂ HPO ₄)		
Phosphate monopotassique	(KH ₂ PO ₄)		
Chlorure de potassium	(KCl) (E 508)		
Eau pour préparations injectables			

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Lorsque les constituants du flacon de suspension et du flacon d'émulsion ont été mélangés, ils forment une solution. Celle-ci ne peut être conservée à une température supérieure à 25°C et doit être utilisée dans les 24 heures.

PANENZA (Sanofi Pasteur)

Panenza a obtenu son autorisation de mise sur le marché européen le 12-11-2009.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du dossier introduit par la firme pour sa mise sur le marché européen.

Panenza est un vaccin grippal pandémique. Il est destiné à prévenir la grippe en cas de pandémie de grippe mexicaine officiellement déclarée.

Il se présente en flacons de 5 ml, contenant chacun 10 doses de 0,5 ml. Il s'injecte par voie intramusculaire.

Le vaccin est destiné aux enfants, aux adolescents et aux adultes.

Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, l'immunisation comporte deux injections à 3 semaines minimum d'intervalle.

Entre 9 et 60 ans l'immunisation peut ne comporter qu'une seule injection.

Les enfants âgés de 3 ans à 8 ans recevront deux injections de vaccin.

Les enfants âgés de 6 à 35 mois recevront deux injections d'une demi-dose de vaccin.

Le vaccin n'est pas recommandé de façon routinière chez les enfants de 0 à 6 mois.

Le vaccin peut être administré aux femmes qui allaitent et, si nécessaire, aux femmes enceintes.

Panenza ne peut en aucun cas être injecté par voie intraveineuse.

Comme pour tout vaccin qui s'administre par voie intramusculaire, Panenza est contre-indiqué chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou chez les personnes souffrant d'un trouble de la coagulation sanguine. Le professionnel de santé qui vaccine devra juger, dans ces cas, de l'opportunité et du risque de la vaccination par voie sous-cutanée.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé au vaccinateur de surveiller le patient après la vaccination et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Composition de 0,50 ml du flacon de suspension :

Le virus est multiplié sur des oeufs. Il est fragmenté et inactivé. Il contient les antigènes hémagglutinine et neuraminidase.

Antigènes de surface du virus de la grippe, souche NYMC X-179A

analogue à la souche A / California / 07 / 2009 (H₁N₁) 15 µg (hémagglutinine)

Mercure (thiomersal) (conservateur) 45 µg

Polysorbate 80 (E 433)

Octoxynol-9

Résidus de : Oeufs traces

Protéines de poulet traces

Ovalbumine (albumine d'oeuf) traces

Désoxycholate de sodium		traces
Néomycine	(antibiotique)	traces
Formaldéhyde		traces
Chlorure de sodium	(NaCl)	
Phosphate disodique dihydraté		
Phosphate monopotassique	(KH ₂ PO ₄)	
Chlorure de potassium	(KCl)	(E 508)
Eau pour préparations injectables		

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Lorsque les constituants du flacon de suspension et du flacon d'émulsion ont été mélangés, ils forment une solution. Celle-ci doit être utilisée dans les 7 jours.

La FIEVRE TYPHOÏDE

La **fièvre typhoïde** est une maladie causée par une salmonelle.

Les bactéries du genre *Salmonella* vivent dans l'intestin de l'homme et des animaux, ce sont les bactéries de l'espèce *Salmonella enterica*. En fonction de leurs antigènes H et O, les salmonelles entériques sont classées en divers sérotypes. Etant donné la multiplicité des antigènes O et la variabilité des antigènes H, on connaît actuellement plus de 2000 sérotypes différents de salmonelles entériques.

La contamination par les salmonelles se fait par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Ces derniers sont le plus souvent d'origine animale comme des coquillages, des oeufs, de la viande hachée. La contamination peut aussi être d'origine humaine et liée à des manipulations faites par un personnel porteur de salmonelles. Les symptômes de la maladie provoquée par la plupart de ces salmonelles se résument le plus souvent à des symptômes d'infections intestinale. C'est le cas, par exemple, dans nos régions, avec le *Salmonella enterica enteritidis* et le *Salmonella enterica Typhimurium*, salmonelles fréquemment impliquées dans des gastro-entérites.

Un sérotype particulier de *Salmonella enterica* est celui d'une salmonelle possédant en plus des antigènes H et O, l'antigène virulent Vi. Cette bactérie vit spécifiquement dans l'intestin humain, c'est le *Salmonella enterica typhi* ou *Bacille d'Eberth* qui provoque la fièvre typhoïde. Cette maladie sévit surtout là où l'hygiène est déficiente. C'est le cas de certains pays en voie de développement où la fièvre typhoïde sévit de façon endémique. La fièvre typhoïde peut aussi se rencontrer là où des eaux contaminées entrent accidentellement en contact avec des aliments et de l'eau de boisson, cela peut par exemple se produire lors d'inondations.

L'infection par le *Salmonella enterica typhi* peut ne se manifester que par une gastro-entérite légère. Mais, le plus souvent, elle est à l'origine d'une maladie sévère. Le malade, après un épisode de diarrhée, est accablé par une forte fièvre qui le laisse dans un état de stupeur. La température plafonne à 40°C durant deux à trois semaines, avec un pouls paradoxalement lent. Les salmonelles se multiplient dans l'intestin, provoquant d'abondantes diarrhées, souvent sanguinolentes par ulcération de la paroi intestinale.

La maladie peut se compliquer de convulsions hyperthermiques ou d'une perforation intestinale avec péritonite, mettant la vie du malade en danger. Il existe aussi des formes graves de fièvre typhoïde sans température mais avec des manifestations nerveuses dues à une encéphalite.

Il existe deux sortes de vaccin contre la fièvre typhoïde, des vaccins injectables à base de bactéries tuées et inactivées, et des vaccins à prendre par la bouche à base de bactéries vivantes.

Le vaccin injectable peut causer de la fièvre (1 cas sur 100), donner des maux de tête (3 cas sur 100), provoquer une rougeur et un gonflement au site d'injection (7 cas sur 100). Parfois ce vaccin peut aussi être à l'origine d'un accident neurologique très grave, une myélite transverse, affection aiguë auto-immunitaire de la moelle épinière.

Le vaccin oral peut donner de la fièvre et des maux de tête (5 cas sur 100 vaccins administrés), des malaises abdominaux, des nausées et des vomissements.

La **fièvre paratyphoïde**, une maladie apparentée à la fièvre typhoïde, est causée, elle, par les bacilles paratyphiques, les *Salmonella enterica paratyphi*, dont il existe trois sortes, les *Salmonella enterica paratyphi A, B et C*.

Le vaccin contre la fièvre typhoïde est actif contre le *Salmonella enterica paratyphi C* mais pas contre les *Salmonella enterica paratyphi A* et *B* qui ne possèdent pas les antigènes Vi du *Salmonella enterica typhi*.

Il existe des vaccins spécifiques contre les Salmonelles de la fièvre paratyphoïde A et B mais ils ne sont en général utilisés que pour les soldats de certaines armées.

(Voir Biblio 1086 - 1091)
(Voir aussi **Phénol** et **Sucres**)

Vaccins contre la Fièvre typhoïde

TYPHERIX (GlaxoSmithKline)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices du 12-03-1999 et du 17-05-1999.

Typherix est indiqué pour l'immunisation contre la fièvre typhoïde chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans. Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire. Une dose de vaccin donne une immunité durant 3 ans.

Ce vaccin ne doit être administré à une femme enceinte ou qui allaite qu'en cas de nécessité.

Une surveillance médicale de la personne qui vient d'être vaccinée est nécessaire et le vaccinateur devra avoir à sa disposition un traitement médical approprié pour faire face à une éventuelle réaction anaphylactique après l'administration de ce vaccin.

Composition :

Polyoside Vi de <i>Salmonella typhi</i> , souche Ty2	25 µg
<i>Inactivé par la chaleur et purifié</i>	
Chlorure de sodium	
Phosphate disodique dihydraté	
Phosphate monosodique dihydraté	
Phénol	1 100 µg
Eau pour préparations injectables	pour 0,5 ml

TYPHIM Vi (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices d'octobre 1995 et d'avril 2001.

Typhim Vi est indiqué pour l'immunisation contre la fièvre typhoïde des adultes et des enfants à partir de l'âge de 2 ans. Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire. Une dose assure l'immunité durant 3 ans.

Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant l'administration de ce vaccin à une femme enceinte ou qui allaite.

Composition :

Polyoside capsulaire Vi de <i>Salmonella typhi</i> , souche Ty2, purifié	25 µg
Phénol	max. 1 250 µg
Chlorure de sodium	
Phosphate disodique	
Phosphate monosodique	
Eau pour préparations injectables	pour 0,5 ml

VIVAXIM (Sanofi Pasteur SA)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, sont tirés d'une monographie canadienne de novembre 2005.

*Vivaxim est indiqué pour l'immunisation simultanée contre le virus de l'hépatite A et contre l'infection causée par *Salmonella typhi*, l'organisme qui cause la fièvre typhoïde. Il peut être administré par voie intramusculaire chez des personnes âgées de 16 ans ou plus.*

Le vaccin est présenté dans une seringue à deux compartiments dont les contenus doivent être mélangés juste avant l'emploi.

Avant d'administrer le vaccin, il faut prendre les précautions habituelles pour prévenir une réaction indésirable. Il faut, entre autres, s'enquérir de l'état de santé actuel du patient, des antécédents relatifs à une possible hypersensibilité à Vivaxim, à un vaccin similaire ou à des vaccinations administrées antérieurement ainsi que de contre-indications éventuelles à la vaccination. Il faut aussi connaître les publications en cours sur l'utilisation de Vivaxim.

Ce vaccin n'est pas recommandé pour la femme enceinte, en particulier durant le premier trimestre de la grossesse. Ce vaccin ne doit être administré à la femme enceinte que si les avantages escomptés de la vaccination sont nettement supérieurs au risque d'effets secondaires dus au vaccin. Il n'est pas recommandé d'administrer ce vaccin aux femmes qui allaitent à moins d'avoir soigneusement évalué les risques et avantages de la vaccination.

Il convient de déterminer le risque de réactions allergiques chez les personnes sensibles aux composants du vaccin. Pour le cas où une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un choc anaphylactique surviendrait après l'administration de ce vaccin, il faut toujours avoir à sa disposition une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres médicaments utiles dans ce cas.

Comme lors d'une vaccination avec n'importe quel vaccin, il se peut que la vaccination avec Avaxim ne protège pas 100% des sujets vaccinés. Les voyageurs doivent prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter les aliments et l'eau contaminés.

Composition du premier compartiment :

Polyoside capsulaire Vi de <i>Salmonella typhi</i> , souche Ty2, purifié	25 µg
Solution tampon contenant : Chlorure de sodium	4 150 µg
Dihydrate de phosphate disodique	65 µg
Dihydrate de phosphate de sodium dihydrogéné	23 µg
Eau pour injection	q.s. à 0,5 ml

Composition du deuxième compartiment :

Virus de l'hépatite A, souche GBM 160 U (Unités définies suivant un système de référence du fabricant)

Le virus est **multiplié sur cellules diploïdes humaines MRC-5**.

Le virus est inactivé à l'aide de formaldéhyde puis purifié.

Aluminium (Hydroxyde d'aluminium)	300 µg d'Al ⁺⁺⁺
2- Phénoxyéthanol	2,5 µl
Formaldéhyde	12,5 µg
Néomycine (antibiotique)	quantité infime
Milieu 199 Hanks (sans rouge de phénol) : mélange d'acides aminés, de sels minéraux, de vitamines, et d'autres composants avec du polysorbate 80 (E 433) en guise de complément.	
Eau pour préparations injectables	pour 0,5 ml

VIVOTIF (Berna Biotech)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices de septembre 1988 et mai 1998.

Vivotif est un vaccin oral à virus vivant indiqué pour l'immunisation contre la fièvre typhoïde.

Vivotif, capsule à enrobage entérique (capsule qui ne se dissout que dans l'intestin) :

Pour les adultes et enfants au-delà de 5 ans. La protection maximale est obtenue avec 4 capsules. Les capsules doivent être prises à jeun, une fois tous les deux jours, avec un liquide dont la température ne dépasse pas 37°C.

Il ne faut pas administrer ce vaccin à des femmes enceintes car l'innocuité de la vaccination durant la grossesse n'a pas encore été établie.

Composition :

<i>Salmonella typhi</i>	Ty 21a Berna, vivant, :	entre 1 et 5	milliards de germes
<i>Salmonella typhi</i>	Ty 21a Berna, inactivé :	entre 5 et 50	milliards de germes

Saccharum (sucre ordinaire)
Hydrolysat de protéines
Lactose (sucre)
Stéarate de magnésium
Acide ascorbique (Vitamine C)
Gélatine
Dioxyde de titane (E 171)
Erythrosine (E 127) (colorant)
Ferr. oxyd. rubr. et flav. obduct. (E 172)
Hydroxy-propylmethylcellulosephthalate
Dibutylphthalate
Diethylphthalate

pour 1 capsule

Vivotif L, suspension orale sous forme de sachets à double compartiment :

La suspension emballée dans un sachet métallique à double compartiment est homologuée pour les adultes et les enfants à partir de l'âge de 3 ans. Chaque emballage contient 3 sachets en pellicule métallique à double compartiment dont une moitié renferme le vaccin lyophilisé et l'autre moitié, la solution tampon. Le contenu des deux moitiés du sachet doit être mélangé avec un liquide dont la température ne dépasse pas 37°C. Il ne doit pas être mélangé avec du lait, du jus de fruits ou une boisson gazeuse. Le mélange doit se faire doucement en 5 à 10 secondes. Ce mélange doit être consommé le plus rapidement possible. Pour assurer une protection maximale, il faut prendre les 3 doses vaccinales à jeun, une tous les deux jours.

De légers malaises intestinaux peuvent survenir après l'ingestion de Vivotif.

Le CHOLERA

Le **choléra** est une maladie caractérisée par une gastro-entérite provoquée par la bactérie du choléra, le vibron du choléra ou *Vibrio cholerae*. Celui-ci a une forme incurvée et possède de petits cils à ses extrémités, ce qui le rend très mobile.

Le vibron du choléra se multiplie dans l'intestin de l'homme et se retrouve dans les eaux contaminées par les matières fécales. La contamination se fait par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. La maladie sévit de façon épidémique dans des régions à faible niveau d'hygiène.

Il existe plusieurs sortes de vibrions du choléra. La plus courante possède l'antigène O1. Depuis le début du XIX^{ème} siècle différentes pandémies de choléra se sont succédées. La 7^{ème} pandémie de 1961 était due au sérotype O1, variété « El Tor », elle a débuté aux îles Célèbes en Indonésie, s'est répandue en Afrique en 1971 et en Amérique du Sud en 1991. La 8^{ème} pandémie de 1992 était due au sérotype O139 Bengale qui a durement frappé les Indes et le Bangladesh en 1992.

Le vibron du choléra sécrète une toxine qui se fixe sur la paroi de l'intestin et en perturbe le fonctionnement. Des vomissements et une diarrhée font perdre au malade une grande

quantité d'eau et de sels. Les pertes liquidiennes peuvent atteindre 10 à 20 litres par 24 heures. Le malade se déshydrate et peut mourir.

Les premiers vaccins anticholériques injectables étaient inactivés au phénol. Ils sont encore fabriqués dans quelques pays mais l'OMS n'en recommande pas l'utilisation, principalement à cause de leur efficacité limitée et de la brève durée de protection qu'ils procurent.

Les vaccins anticholériques actuels sont des vaccins oraux, contenant soit des germes tués, soit des germes vivants. Ils sont édulcorés pour rendre leur goût plus agréable. Leur efficacité est de 50 à 60 %, pendant une durée d'environ 2 ans.

Ces vaccins peuvent donner des effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

La vaccination est officiellement conseillée pour les personnes qui se rendent dans des régions où la maladie est endémique.

Le tableau suivant reprend l'incidence du choléra en 2007 pour quelques pays qui ont notifié à l'OMS leurs cas de choléra.

(Voir Biblio 864 ; 867 ; 1092 - 1097)
(Voir aussi **Edulcorants**)

LE CHOLERA EN 2007

<i>Pays</i>	<i>Nombre de cas de choléra notifiés en 2007</i>	<i>Nombre de cas de choléra en 2007 par million d'habitants</i>
SOMALIE	41 643	4 787
COMORES	1 555	1 853
ANGOLA	18 422	1 082
LIBERIA	3 063	817
REP. DEMOCRATIQUE DU CONGO	28 269	451
SIERRA LEONE	2219	378
SOUDAN	13 731	356
SENEGAL	3984	322
ETHIOPIE	24 121	290
IRAQ	4 696	162
RWANDA	1 453	149
MOZAMBIQUE	2 622	123
BURUNDI	365	43
KENYA	1 206	32

Vaccins contre le Choléra

DUKORAL (Crucell Sweden AB)

Ce vaccin a obtenu sa licence de commercialisation en 1991, en Suède. La date de la première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin est le 28 avril 2004.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 04-05-2009 et du 23-05-2011.

Dukoral est un vaccin oral, à virus inactivé, contre la diarrhée des voyageurs et le choléra. Il est présenté en deux parties, un flacon en verre et un sachet formé d'une couche interne de polyester/polyéthylène et d'une couche externe d'aluminium/polyéthylène. Le flacon contient la partie antigénique du vaccin présentée sous forme d'une suspension et le sachet contient 5,6 g de granulés effervescents à base de bicarbonate de soude. Les granulés effervescents doivent d'abord être dissous dans environ 150 ml d'eau fraîche. Ensuite, le flacon contenant la partie antigénique doit être secoué puis ajouté à la solution à base de bicarbonate de sodium. Les deux parties du vaccin, suspension d'antigènes et solution à base de bicarbonate de soude doivent être mélangées au moment de l'emploi de façon à obtenir un liquide incolore légèrement opalescent. Pour les enfants de 2 à 6 ans, il faut d'abord éliminer la moitié de la solution à base de bicarbonate de sodium avant de mélanger les 75 ml restant au contenu du flacon de verre contenant la partie antigénique du vaccin.

La vaccination de base des adultes et des enfants à partir de 6 ans comprend 2 doses orales données à une semaine d'intervalle. La primovaccination des enfants de 2 à 6 ans comprend 3 doses orales données à une semaine d'intervalle. Pour assurer une protection continue une dose de rappel est préconisée, chez les adultes, 2 ans après la seconde dose, et, chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, 6 mois après la troisième dose.

Après une évaluation du bénéfice-risque, le vaccin peut être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent, bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée concernant l'action du vaccin pris par la mère sur le fœtus ou sur le nourrisson nourri au sein.

Le vaccin n'assure pas une protection complète contre le choléra, il est important d'appliquer les mesures de protection habituelles pour éviter de contracter la maladie.

Composition des 3 ml de la suspension (partie antigénique) :

<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Inaba, biotype classique, inactivé par la chaleur	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Inaba, biotype El Tor, inactivé par le formaldéhyde	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Ogawa, biotype classique, inactivé par la chaleur	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Ogawa, biotype classique, inactivé par le formol	31,25 x 10 ⁹
Total :	environ 1,25 x 10 ¹¹ vibrions

Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) 1 000 µg

Cet antigène est un antigène produit dans *Vibrio Cholerae* O1 Inaba, souche de biotype classique 213.

Formaldéhyde

Phosphate monosodique dihydraté	2 mg
Phosphate disodique dihydraté	9,4 mg
Chlorure de sodium	26 mg
Eau pour ingestion jusqu'à	3 ml

Composition du sachet de 5,6 g de granulés effervescents :

Bicarbonate de sodium	3 600 mg
Acide citrique (E 330)	
Carbonate de sodium anhydre (E 500)	400 mg
Saccharinate de sodium (édulcorant)	30 mg
Citrate de sodium (E 331)	6 mg
Arôme de framboise	

Une dose vaccinale contient approximativement 1100 mg de sodium.

mORCVAX

Ce nouveau vaccin anticholérique oral, à germes tués, a été homologué en 2009 au Vietnam.

mORCVAX contient des antigènes préparés à partir des sérogroupes O1 et O139 de *Vibrio Cholerae*. Il peut être administré à partir de l'âge de 1 an.

OROCHOL (Crucell / Berna)

Orochol est un vaccin oral à virus vivant contre le choléra. Il a obtenu sa licence de commercialisation en Suisse en 1993. Il est commercialisé au Canada sous le nom de **MUTACHOL**.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de l'OMS www.who.int/cholera/tsunami_choleravaccine, du Guide des Vaccinations Ed.1999 www.inpes.santé.fr/cfesbases/catalogue, et du Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, groupe ad-hoc d'experts des vaccins cholériques (28 octobre 2009).

Ce vaccin n'est plus fabriqué.

Orochol est administré en une dose unique à partir de l'âge de 2 ans.

Sa durée de protection est estimée à 3 mois.

Composition de la partie antigénique :

Formulation lorsque le vaccin a commencé à être employé :

Vaccin vivant de la souche atténuée *Vibrio cholerae* CVD 103-HgR (sérotype Inaba, biotype classique). L'atténuation a été obtenue en enlevant environ 95% du gène *ctxA* qui est responsable pour la sous-unité A de la toxine cholérique : seule est synthétisée **par génie génétique** la sous-unité B (gène *ctxB*) non toxique mais immunogène. Un gène responsable pour la résistance au mercure a été introduit dans une partie définie du chromosome, de façon à pouvoir différencier la souche vaccinale des souches sauvages.

Vibrio cholerae CVD 103-HgR min. 100 millions de germes

Formulation après le début de la 8^{ème} pandémie de choléra de 1992 due à la souche O139 :
Le vaccin comprend les mêmes sérotypes que le vaccin Dukoral, auxquelles a été rajoutée la souche O 139.

Vibrio cholerae O1, sérotype Inaba, biotype classique,
Vibrio cholerae O1, sérotype Inaba, biotype El Tor,
Vibrio cholerae O1, sérotype Ogawa, biotype classique,
Vibrio cholerae O1, sérotype Ogawa, biotype classique,
Vibrio cholerae, souche O139

Solution tampon comprenant : Bicarbonate de sodium
Acide ascorbique (vitamine C)
Lactose (sucre)
Aspartame (édulcorant)

SHANCHOL (Shantha Biotechnics Ltd., India)

Ce vaccin oral a obtenu son autorisation de mise sur le marché indien en février 2009. Il est disponible en Inde depuis le 14-12-2009. Il se trouve en phase de préqualification pour être approuvé par l'OMS et avoir accès au marché international.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent du Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, groupe ad-hoc d'experts des vaccins cholériques (28 octobre 2009)

Ce nouveau vaccin anticholérique, oral, à germes inactivés, contient des antigènes préparés à partir des sérogroupes O1 et O139 de Vibrio Cholerae. Il est présenté dans un flacon unique. La vaccination de base comporte deux doses à prendre avec un intervalle de 1 ou 2 semaines. Il peut être administré à partir de l'âge de 1 an. Une dose de rappel est conseillée tous les 3 ans

Composition des antigènes :

<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Inaba, biotype classique, inactivé par la chaleur	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Inaba, biotype El Tor, inactivé par le formaldéhyde	5 x 10 ¹⁰
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Ogawa, biotype classique, inactivé par la chaleur	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> O1, sérotype Ogawa, biotype classique, inactivé par le formol	31,25 x 10 ⁹
<i>Vibrio cholerae</i> , souche O139, inactivé par le formol	5 x 10 ¹⁰

Vaccin CHOLERIQUE BERNA (Berna)

L'efficacité de ce vaccin est douteuse et n'excède pas 6 mois. Il a été déconseillé par l'OMS. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la notice d'avril 1988.

Le vaccin Cholérique Berna sert à prévenir le choléra tant chez des voyageurs qui se rendent dans des régions où sévit cette maladie que chez des personnes qui séjournent dans ces mêmes régions. Ce vaccin s'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La vaccination comprend 2 injections à 1 mois d'intervalle.

Il vaut mieux s'abstenir de vacciner durant la grossesse.

En cas de réaction anaphylactique suite à l'injection de ce vaccin, il faudra avoir recours à de l'adrénaline à 0,1%, à des corticoïdes et à des antihistaminiques.

Composition :

Le vaccin comprend une suspension de souches de vibrions du choléra de sérotypes Inaba et Ogawa (de biotype El Tor ou non). Les vibrions sont inactivés par le phénol.

<i>Vibrio cholerae</i>	8 000	millions de germes
Phénol	2 500	µg
Chlorure de sodium		
Eau pour préparations injectables	pour	1 ml

Les infections à ROTAVIRUS

Les **rotavirus** sont des virus qui causent des gastro-entérites chez des êtres jeunes et qui ne rendent pratiquement jamais malades des adultes. Les rotavirus qui peuvent infecter les animaux sont différents de ceux qui peuvent infecter les êtres humains.

Les rotavirus sont loin d'être la seule cause des gastro-entérites aiguës de l'enfant. En effet, celles-ci peuvent avoir de nombreuses origines, voici les plus courantes.

Elles peuvent être simplement d'origine alimentaire, comme lorsque le régime est trop riche en graisses ou en sucres.

Elles peuvent être d'origine médicamenteuse, et, par exemple, être provoquées par la prise d'antibiotiques.

Elles peuvent être d'origine infectieuse, les agents infectieux pouvant être

- des **bactéries** comme
 - des vibrions du choléra,
 - des salmonelles, parmi lesquelles celles de la fièvre typhoïde,
 - des colibacilles, dont certaines formes peuvent être très virulentes et causer de graves intoxications, comme les *Escherichia coli* entérotoxigènes (ECEP), les *Escherichia coli* entérotoxigènes (ECET) et les *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH),
 - des *Yersinia* qui peuvent contaminer des aliments,
 - des *Shigella* responsables de certaines formes de « turista ».
- des **parasites** comme
 - *Entamoeba histolytica*, l'agent de la dysenterie amibienne,
 - *Ancylostoma duodenale*, qui provoque l'ankylostomiase, une maladie caractérisée par des hémorragies chroniques de l'intestin,
- des **virus** comme
 - des rotavirus,
 - des poliovirus,
 - des virus coxsackies,
 - des virus Echo,
 - des adénovirus,
 - des coronavirus,
 - des calicivirus,
 - l'agent de Norwalk, un très petit virus résistant à la chaleur.

Les rotavirus humains, dont il existe plus de 30 souches, sont la cause d'environ la moitié des gastro-entérites virales aiguës chez les enfants en-dessous de 5 ans. La maladie se manifeste par de la température, des nausées, des

vomissements et des diarrhées. Chez le nourrisson, ces pertes liquidiennes peuvent rapidement entraîner un état de déshydratation. Aux USA, dans les années 90, pour une population d'environ 280 millions d'habitants, on estimait qu'environ 3,5 millions d'enfants en-dessous de 5 ans étaient atteints annuellement par les rotavirus. Ces infections entraînaient chaque année 50 000 hospitalisations et 20 décès.

L'allaitement maternel semble limiter les infections à rotavirus chez le nourrisson.

Des vaccins, à prendre par la bouche, ont été mis au point pour protéger les nourrissons et les jeunes enfants des rotavirus humains.

Un premier vaccin contre les rotavirus, le RotaShield fut approuvé aux USA le 31 août 1998 par la Food and Drug Administration et par l'Union Européenne le 07-05-1999. En octobre 1999, il fut retiré du marché en raison des cas d'invagination intestinale survenus après son administration (1 à 2 cas pour 10 000 vaccinations). L'invagination intestinale est la pénétration d'un segment de l'intestin dans le segment intestinal qui le précède ou qui le suit. Cette invagination peut être à l'origine d'une occlusion intestinale nécessitant une intervention chirurgicale urgente. Éliminer cet effet secondaire a été un des buts des chercheurs lors de la mise au point d'autres vaccins contre les rotavirus.

Deux vaccins, mis au point après l'arrêt commercial du RotaShield, ont été recommandés aux USA pour la lutte contre les rotavirus, le RotaTeq en février 2006, et le Rotarix en juin 2008.

Ces vaccins ont tous deux été autorisés sur le marché européen en 2006, le Rotarix en février 2006 et le RotaTeq en juin 2006.

Mais si, avec ces nouveaux vaccins, l'incidence de l'invagination intestinale a diminué (1 à 2 cas pour 100 000 doses de vaccin), le risque de cette complication reste encore bien réel.

Les complications fréquentes de ces deux vaccins sont la fièvre, l'irritabilité, les nausées, les vomissements et les diarrhées. Des pertes de sang par l'anus peuvent aussi survenir.

Le Rotarix est un vaccin à virus vivants. Les virus vaccinaux se multiplient dans l'intestin et sont excrétés dans les selles. Un petit vacciné peut donc infecter des personnes en contact avec lui.

Les vaccins contre les rotavirus ne sont capables de protéger que contre les gastro-entérites provoquées par les rotavirus dont les caractéristiques antigéniques se retrouvent dans les rotavirus utilisés pour fabriquer ces vaccins. Ils ne protègent donc pas contre certains rotavirus qui ne possèdent pas ces caractéristiques. Bien sûr, ils ne protègent pas non plus contre les nombreuses gastro-entérites provoquées par d'autres causes.

Des fragments de circovirus d'origine porcine ont été retrouvés dans les vaccins Rotarix et RotaTeq. Dans le Rotarix ce sont des circovirus porcins de type 1 et dans le vaccin RotaTeq des circovirus porcins de type 1 et de type 2. Les circovirus se rencontrent régulièrement dans des produits alimentaires comme la viande, ils ne

semblent pas être dangereux pour l'homme. Le 26 mars 2010, l'Agence Européenne du Médicament, en accord avec les décisions de la FDA et de l'OMS, préconisa de continuer la vaccination contre les rotavirus avec ces deux vaccins contaminés. Cependant, seuls quatre pays de l'Union Européenne, l'Autriche, la Belgique, la Finlande et le Luxembourg, ont recommandé et inscrit dans leur calendrier vaccinal 2011 la vaccination des nourrissons contre les rotavirus.

(Voir Biblio 1098 – 1116)

(Voir aussi **Sucres**)

(Voir aussi Vaccins contre le Choléra et Vaccins contre la Fièvre typhoïde)

Vaccins contre les ROTAVIRUS

ROTARIX (GlaxoSmithKline)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 21-02-2006
Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice australienne du 9-12-2004 ainsi que des dossiers EPAR de l'EMA du 05-10-2009 et du 11-03-2011.

Rotarix est un vaccin oral, à virus vivant, indiqué pour la prévention des gastro-entérites dues à un rotavirus. Il est destiné aux nourrissons et peut être donné à partir de l'âge de 6 semaines. Il se présente sous forme d'une poudre et d'une suspension.

L'immunisation de base comporte 2 prises d'une dose séparées par un intervalle d'au moins 4 semaines.

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

La vaccination doit être précédée d'un examen clinique du nourrisson et d'une recherche de ses antécédents médicaux concernant, notamment, les contre-indications à la vaccination par Rotarix.

Des cas de transmission de ces virus vaccinaux à des personnes en contact avec les petits vaccinés ont été observés. Les personnes en contact avec des enfants vaccinés par Rotarix doivent observer des règles d'hygiène personnelle, telles que se laver les mains après avoir changé les couches d'un nourrisson vacciné. Rotarix doit être administré avec prudence chez des enfants en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

Composition :

Le vaccin se présente sous forme d'une poudre à mélanger à 1 ml de solvant. C'est un vaccin oral contenant un rotavirus humain vivant atténué, la souche RIX4414 dérivée de la souche 89-12, type G1P[8] qui fut développée à l'origine par le Dr Richard Ward au Children's Hospital de Cincinnati.

*Le virus est multiplié sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivée de cellules de reins de singe vert africain.***

Composition de la poudre :

Rotavirus humain vivant, atténué, souche RIX4414	min.	10 millions DICC ₅₀
Saccharose (sucre ordinaire)	9	mg
Dextran		
Sorbitol (E 420) (sucre)	13,5	mg
Acides aminés		
Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)		

Composition du solvant :

Carbonate de calcium (E 170)
Gomme xanthane (E 415)
Eau stérile

ROTATEQ (Sanofi Pasteur MSD SNC)

La première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin date du 27-06-2006
Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice du 13-12-2006, établie par la firme Merck & Co pour le marché américain ainsi que des dossiers EPAR de l'EMA du 03-12-2009 et du 25-05-2010.

Rotateq est un vaccin oral, à virus vivant, indiqué pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons. Il peut être donné à partir de l'âge de 6 semaines .

Il se présente sous forme d'une solution buvable de 2 ml et contient 5 sérotypes de rotavirus vivants. L'immunisation de base comporte 3 prises d'une dose avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque prise.

Ce vaccin n'est pas destiné aux adultes.

RotaTeq contient du saccharose. Les enfants qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin.

La vaccination avec RotaTeq peut ne pas protéger tous les enfants vaccinés.

Composition :

*Les rotavirus originaux ont été isolés à la fois d'hôtes bovins et d'hôtes humains. Une souche d'origine bovine, [WC3:P7[5],G6], et 4 souches humaines, G1P1[8], G2P2[6], G3P1[8] et G4P1[8], ont été réassorties avant d'être mises en culture sur **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivées de cellules de rein de singe vert africain.***

Les parties de rotavirus d'origine humaine sont indiquées ci-dessous en caractères gras.

Rotavirus G1 , P7 [5],	minimum	2,2 millions d'UI	(unités infectieuses)
Rotavirus G2 , P7 [5],	minimum	2,8 millions d'UI	
Rotavirus G3 , P7 [5],	minimum	2,2 millions d'UI	
Rotavirus G4 , P7 [5],	minimum	2,0 millions d'UI	
Rotavirus G6 , P1 [8] ,	minimum	2,3 millions d'UI	

Solution tampon contenant :

Saccharose (sucre ordinaire)	1 080 mg
Phosphate monosodique monohydraté	
Citrate de sodium (E 331)	
Hydroxyde de sodium (E 524)	
Polysorbate 80 (E 433)	

Milieu de culture contenant des sels inorganiques, des acides aminés et des vitamines

Cellules du milieu de culture

Traces de sérum d'embryon de veau

Eau purifiée

La RAGE

La **rage** est une maladie causée par un virus, le virus de la rage. Celui-ci peut infecter tous les animaux à sang chaud et provoquer une encéphalomyélite, inflammation du cerveau et de la moelle épinière.

En Afrique et en Asie, la rage est propagée surtout par les chiens errants.

Au Canada et aux Etats-Unis, la rage touche les renards, les mouffettes, proches parentes du

putois, les rats laveurs et les chauve-souris insectivores.

Au Mexique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, les vampires enragés, chauve-souris suçant le sang, s'en prennent à l'homme et au bétail, entraînant pour les éleveurs des pertes de l'ordre d'un million de têtes par an.

En Europe le réservoir principal du virus de la rage est le renard.

L'homme peut attraper la maladie s'il se fait mordre par un animal enragé.

Le temps de latence entre la morsure par un animal enragé et les manifestations cliniques de la rage est généralement de 3 à 8 semaines. Mais ce temps peut être beaucoup plus court, une semaine par exemple, ou beaucoup plus long, parfois plus d'un an .

Les manifestations de la rage diffèrent suivant les espèces animales.

Chez les chiens et les chats le virus de la rage provoque le plus souvent un état de spasmes et une attitude agressive. La maladie chez les bovins et les ovins est une rage calme, marquée par une salivation excessive et des troubles de la déglutition. L'éleveur pense bien souvent que son animal a avalé quelque chose de travers et, voulant l'aider, se fait mordre. Chez les renards, le virus de la rage provoque une perte de l'instinct de conservation. Ces animaux perdent leur méfiance vis-à-vis de l'homme, pénètrent dans les agglomérations et mordent bêtes et gens qui ont l'imprudence de les approcher. Tous ces animaux atteints de la rage meurent après une brève évolution de la maladie. Seules les chauve-souris semblent pouvoir être infectées par le virus de la rage et ne pas en avoir d'inconvénients.

Chez l'homme, l'infection par le virus de la rage provoque d'abord un malaise banal avec fièvre. Le malade est irritable, angoissé, et souffre d'insomnie. Il ne supporte plus aucun contact, ni à l'endroit de la morsure, ni sur tout le corps, rejetant violemment ses vêtements. Des contractures des muscles de la gorge apparaissent, avec salivation excessive. Le malade ne supporte plus l'eau. Même la vue de l'eau ou le fait d'en parler déclenche chez lui des accès de spasmes de la gorge qui l'empêchent d'avaler et de respirer librement. Les paralysies peuvent s'étendre et bloquer complètement la respiration. L'infection du cerveau progressant, le malade a des hallucinations, est agité, présente des accès d'agressivité, des tremblements et des convulsions. Il peut tomber dans le coma. A ce stade, la rage est quasi toujours mortelle.

Tout comme la toxine tétanique, le virus de la rage remonte le long des nerfs, depuis l'endroit de la morsure jusqu'au niveau de la moelle épinière et du cerveau. Les anticorps produits par l'organisme suite à la vaccination contre la rage et qui circulent dans le sang ne peuvent, à ces endroits, agir contre le virus de la rage. Ce virus va se loger préférentiellement dans des

zones du cerveau responsables, lorsqu'elles sont altérées, d'attitudes agressives. Puis, toujours en suivant le trajet des nerfs, le virus redescend vers le reste de l'organisme. C'est ainsi que l'on peut retrouver du virus dans la salive, dans la cornée et les conjonctives, dans les sécrétions nasales et les urines. Parfois le virus est déjà présent dans la salive avant même que les symptômes de la rage ne soient manifestes ou que le diagnostic n'ait été fait.

Le virus de la rage est très fragile. Il se dessèche très rapidement à l'air ambiant. Il est inactivé par les solvants des graisses. Après morsure par un animal enragé, il faut de suite désinfecter ou cautériser la plaie, ou encore la laver abondamment avec de l'eau savonneuse, voire même attendre avant de suturer la plaie, afin de ne laisser aucune chance au virus de se développer.

Le mode habituel de la transmission de la rage à l'homme est la morsure d'un animal enragé. Cette transmission peut cependant se faire aussi par contact de la conjonctive des yeux ou d'une partie de peau abîmée avec des sécrétions infectées, soit d'un animal enragé, soit d'un malade enragé. Un autre mode de transmission de ce virus est encore la greffe d'organes. Des greffes d'organes ou de tissus humains comme le rein, le foie, la cornée, des artères, peuvent être contaminées par le virus de la rage et provoquer chez le receveur la maladie et souvent la mort.

Le vaccin contre la rage fut préparé par Pasteur à partir de bave de chien enragé. Il injectait celle-ci dans le cerveau de lapins, recueillait ensuite la moelle épinière et le liquide méningé, en faisait un broyat et diluait deux fois ce bouillon afin de pouvoir l'inoculer à une personne qu'il voulait protéger. Le premier vaccin contre la rage fut injecté par Pasteur le 4 juillet 1885 à un enfant alsacien, Joseph Meister qui s'était fait mordre par un chien que l'on pensait enragé. L'enfant survécut et toute la gloire en revint à Pasteur bien que la plaie aie été directement désinfectée avec du phénol et qu'il n'y eut aucune certitude que le chien fût réellement enragé.

Les vaccins contre la rage préparés sur tissu cérébral animal peuvent provoquer de sérieuses complications neuroparalytiques. C'est pourquoi, actuellement, la préférence est donnée à des vaccins préparés sur cultures cellulaires ne contenant pas de tissu nerveux.

Ces vaccins, cependant, peuvent occasionner des réactions secondaires :

- des réactions locales de rougeur, de gonflement et de douleur au point d'injection chez 25 % des vaccinés,
- des maux de tête, des nausées, des douleurs abdominales, des douleurs musculaires, des étourdissements chez 20 % des vaccinés,
- de la fièvre, des douleurs articulaires, de l'urticaire, chez 6 % des vaccinés,
- une paralysie évoquant le syndrome de Guillain-Barré,
- une réaction anaphylactique, réaction allergique grave pouvant entraîner la mort, chez 1 personne sur 10 000 ayant reçu le vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines.

(Voir Biblio 1117 - 1122)
(Voir aussi **Albumine**)

Vaccins contre la RAGE

IMOVAX RAGE (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une monographie canadienne d'avril 2000.

Imovax Rage est un vaccin contre la rage à virus inactivé, souche PM-1503-3M de l'institut Wistar de Philadelphie (Pennsylvanie). Ce vaccin s'administre par voie intra-musculaire.

Une vaccination avant l'exposition au virus comporte 3 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin, les 2 premières injections seront distantes de 7 jours, la 3^{ème} se fera 14 ou 21 jours après la seconde.

Après une exposition au virus, le traitement prophylactique comportera, chez les personnes déjà immunisées, 2 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0 et 3, et, chez les personnes non encore immunisées, 5 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0,3,7,14 et 28. Il est également recommandé dans ce dernier cas d'associer au vaccin un traitement par des immunoglobulines spécifiques, anticorps dirigés contre la rage.

Avant d'administrer Imovax Rage, il faut prendre toutes les précautions nécessaires afin d'éviter les réactions indésirables. Il faut donc examiner les antécédents du sujet, savoir s'il est hypersensible à ce vaccin ou à un vaccin similaire, connaître son dossier d'immunisation et être au fait des contre-indications à la vaccination. Il faut aussi déterminer son état de santé actuel et avoir lu les dernières publications portant sur le vaccin à administrer. Les professionnels de la santé devraient informer le sujet qui va être vacciné, ou son tuteur, des avantages et risques que présente la vaccination, lui poser des questions sur son état de santé et respecter les règlements locaux en ce qui a trait aux renseignements qu'il faut donner au sujet avant de lui administrer le vaccin.

L'innocuité du vaccin contre la rage administré à des femmes enceintes n'a pas été établie. En raison des risques que présente une exposition à la rage si elle n'est pas bien traitée, et, compte tenu de la quantité limitée de données indiquant que l'administration de ce vaccin n'a pas entraîné d'anomalies foetales, on ne considère pas que la grossesse constitue une contre-indication à la prophylaxie postexposition. Si le risque d'exposition à la rage est élevé, la prophylaxie avant exposition peut également être indiquée pendant la grossesse.

La possibilité que des réactions allergiques se produisent chez des sujets sensibles à l'un des éléments du vaccin doit être envisagée. Lors de toute vaccination avec Imovax Rage, il faut avoir sous la main une solution d'adrénaline à 0,1% et d'autres produits appropriés qui seront administrés immédiatement en cas de réaction anaphylactique.

Imovax Rage peut ne pas protéger 100% des sujets vaccinés pour la première fois contre la rage.

Composition du lyophilisat :

*Le virus est produit sur **cellules diploïdes humaines MRC-5**. Il est inactivé par la bêta-propiolactone.*

<i>Antigène de la souche PM-1503-3M</i>	<i>min.</i>	<i>2,5</i>	<i>U.I.</i>
<i>Albumine humaine</i>	<i>moins de</i>	<i>100 000</i>	<i>µg</i>
<i>Sulfate de néomycine (antibiotique)</i>	<i>moins de</i>	<i>150</i>	<i>µg</i>
<i>Rouge de phénol (indicateur de pH)</i>		<i>20</i>	<i>µg</i>

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 1 ml

Le bouchon de la fiole du vaccin et le piston de la seringue contiennent du **latex** naturel. Ce vaccin peut donc déclencher des réactions allergiques chez les personnes allergiques au latex.

RBAVERT (Novartis Vaccines and Diagnostics)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent de la monographie canadienne du 23 novembre 2006.

RabAvert est indiqué dans la prévention de la rage. Il peut être administré soit avant l'exposition au virus de la rage, soit après cette exposition, lors de morsures par un animal porteur du virus ou lors de manipulations de ce virus (personnel de laboratoires).

Une vaccination avant l'exposition au virus comporte 3 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin, les 2 premières injections seront distantes de 7 jours, la 3^{ième} se fera 14 ou 21 jours après la seconde.

Après une exposition au virus, le traitement prophylactique comportera, chez les personnes déjà immunisées, 2 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0 et 3, et, chez les personnes non encore immunisées, 5 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0,3,7,14 et 28. Il est également recommandé dans ce dernier cas d'associer au vaccin un traitement par des immunoglobulines spécifiques, anticorps dirigés contre la rage.

Chez les jeunes enfants et les nourrissons, le vaccin sera injecté dans la face antérolatérale de la cuisse, chez les adolescents et les adultes dans le muscle deltoïde.

Le professionnel de la santé doit s'assurer de faire un usage sûr et efficace du vaccin. Il doit aussi interroger la personne à vacciner, son parent ou son tuteur, afin de connaître son état de santé et les réactions qu'il aurait déjà eues avec ce vaccin ou avec des vaccins similaires.

On ne sait pas si ce vaccin peut avoir un effet néfaste sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Aucun cas de réaction défavorable reliée à l'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse n'a été rapporté. En raison de conséquences potentielles d'une exposition au virus de la rage en l'absence de traitement adéquat, la grossesse n'est pas considérée comme une contre-indication à la prophylaxie après exposition. Si le risque d'exposition au virus de la rage est élevé, la vaccination avant exposition peut aussi être indiquée pendant la grossesse.

On ne sait pas si RabAvert passe dans le lait maternel chez l'animal ou chez l'être humain. En raison des conséquences potentielles d'une exposition au virus de la rage en l'absence de traitement adéquat, l'allaitement n'est pas considéré comme une contre-indication à la prophylaxie après exposition. Si le risque d'exposition au virus de la rage est élevé, la vaccination avant exposition peut aussi être indiquée pendant l'allaitement.

Des réactions neurologiques et paralytiques ainsi que des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été rapportés après l'administration de RabAvert. Lorsqu'il vaccine avec ce vaccin le professionnel de la santé aura toujours à sa disposition tout traitement approprié qu'il pourra immédiatement donner dans l'éventualité d'une réaction allergique ou anaphylactique.

RabAvert peut ne pas protéger 100% des sujets vaccinés pour la première fois contre la rage.

Ce vaccin se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant.

Composition de la poudre lyophilisée :

*La souche Flury LEP du virus de la rage provient de l'American Type Culture Collection. Cette souche est multipliée dans des **cultures primaires de fibroblastes de poulets**. La multiplication virale s'effectue dans un milieu de culture cellulaire synthétique additionné d'albumine humaine, de gélatine bovine traitée et d'antibiotiques. Le virus est inactivé par la bêta-propiolactone et traité par centrifugation en présence de saccharose. Le vaccin est lyophilisé après ajout d'une solution stabilisatrice à base de gélatine bovine traitée tamponnée et de glutamate de potassium.*

Virus rabique, souche fixe Flury LEP	min.	2,5 UI
Gélatine bovine traitée (Polygeline)	max.	12 000 µg
Albumine sérique humaine	max.	300 µg
Néomycine (antibiotique)	max.	100 µg

Chlortétracycline	(antibiotique)	max.	20 ng
Amphotéricine B	(antibiotique)	max.	2 ng
Ovalbumine	(albumine de l'oeuf)	max.	3 ng
Glutamate de potassium	(E 622)		1 000 µg
EDTA sodique			300 µg
Protéines de poulet			quantités minimales
Sérum bovin			petites quantités

Les dérivés bovins proviennent de pays reconnus pour n'avoir jamais eu de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de la vache folle).

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 1 ml

VACCIN RABIQUE INACTIVE Merieux hdcv (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des notices de septembre 1991 et février 1994 .

Ce vaccin est indiqué pour la prévention de la rage. Il peut être administré soit avant l'exposition au virus de la rage, soit après cette exposition, lors de morsures par un animal porteur du virus .

Une vaccination avant l'exposition au virus comporte 3 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin, les 2 premières injections seront faites à 7 jours d'intervalle, la 3^{ème} se fera 14 ou 21 jours après la seconde.

Après une exposition au virus, le traitement prophylactique comportera, chez les personnes déjà immunisées, 2 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0 et 3, et, chez les personnes non encore immunisées, 5 injections intramusculaires de 1 ml de vaccin aux jours 0,3,7,14 et 28. Il est également recommandé dans ce dernier cas d'associer au vaccin un traitement par des immunoglobulines spécifiques, anticorps dirigés contre la rage.

Un premier rappel sera effectué 1 an après la vaccination préventive, puis tous les 5 ans.

Compte tenu de la fréquence de l'exposition au risque de la rage les personnes suivantes devront être vaccinées préventivement : les vétérinaires et assistants-vétérinaires, les garde-chasses, les chasseurs, les forestiers, les animaliers, le personnel des abattoirs, les spéléologues, les taxidermistes (empaillleurs) ainsi que toute personne, enfants, adultes et voyageurs, qui séjournent dans des zones où règne la rage.

En cas de grossesse, il est conseillé de différer la vaccination avant l'exposition au virus de la rage. La grossesse et la lactation ne constituent pas une contre-indication à la vaccination après exposition au virus de la rage.

Ce vaccin se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant.

Composition de la poudre lyophilisée :

*Le virus est produit sur **cellules diploïdes humaines**. Il est inactivé par la bêta-propiolactone.*

Virus rabique, souche Wistar Rabies PM/WI 38 1503 – 3M min. 2,5 UI

Albumine humaine 50 000 µg

Néomycine (antibiotique) max. 200 µg

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 1 ml

Le CHARBON (anthrax)

Le **charbon** (anthrax en anglais) est une maladie causée par un bacille, le bacille du charbon ou *Bacillus anthracis*. Le charbon est principalement une maladie animale. Des animaux de la ferme et d'autres herbivores peuvent être infectés en consommant des aliments contaminés. Le sol et les produits

animaux contaminés par ce bacille en constituent les principaux réservoirs. Dans la nature le bacille du charbon existe sous deux formes, soit celle d'une bactérie active, soit celle d'une spore, sorte de capsule dans laquelle se trouve protégé le matériel génétique du bacille. La forme bactérienne active a un faible taux de

survie en dehors de son hôte animal ou humain. Par contre les spores du charbon sont très résistantes. Elles résistent à la sécheresse, aux désinfectants, à la lumière et aux ultra-violets. Elles peuvent survivre des dizaines d'années dans le sol.

La maladie du charbon est devenue très rare dans la plupart des pays industrialisés. Elle se voit encore en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient.

L'homme peut attrapper le charbon par contact avec un animal malade ou avec des produits animaux contaminés, il peut également l'attrapper par ingestion ou par inhalation de produits contaminés. Il n'y a pas de transmission de personne à personne du bacille du charbon.

Le charbon représente un risque professionnel pour les personnes qui manipulent des peaux, des poils, de la laine, des os et des produits dérivés des os, ainsi que pour les travailleurs qui manipulent des animaux infectés, que ce soit dans un laboratoire, dans un élevage ou dans tout autre endroit.

La maladie du charbon peut se manifester de trois façons différentes.

Le charbon cutané est la forme la plus fréquente de charbon chez l'homme. Elle résulte du contact avec une lésion de la peau ou de l'inoculation sous la peau de bacilles ou de spores du bacille. Après quelques jours, à l'endroit de contact, la peau démange, une rougeur apparaît. Il se forme ensuite une large vésicule qui finit par éclater et se creuser en une escarre noire, profonde d'environ 1 à 3 cm, entourée d'un gonflement local important. C'est la couleur de cet escarre qui a donné son nom à la maladie. Cette escarre ou « pustule maligne » est quasi indolore sauf en cas de surinfection par d'autres germes. Le malade a souvent de la température et des malaises. Après 1 à 2 semaines, l'escarre sèche puis disparaît spontanément chez 80 à 90 % des patients, sans complications ni cicatrice. Comme le bacille sécrète des toxines, la maladie peut, dans certains cas, provoquer une septicémie, une infection généralisée, et un état de choc.

Le charbon gastro-intestinal survient le plus souvent après ingestion de viande contaminée dont la cuisson a été insuffisante. Fièvre, nausées, vomissements et gonflement abdominal apparaissent. Non traité cette forme de charbon peut rapidement conduire à un

empoisonnement du sang, à un état de choc et à la mort.

Le charbon respiratoire survient par inhalation de spores de *Bacillus anthracis*. Après une incubation de quelques jours, fièvre, frissons, toux, maux de tête, douleurs dans la poitrine apparaissent. Des difficultés respiratoires, une septicémie avec choc toxique et une méningite hémorragique peuvent aussi survenir. Le taux de décès est de 45 à 80 %. C'est la forme la plus grave de charbon. C'est cette forme de charbon que des terroristes essaient de provoquer chez certaines personnes en leur envoyant des spores de ce bacille dans des enveloppes acheminées par voie postale, comme ce fut le cas aux USA en 2001. Mais le rêve des terroristes est de disperser, dans un endroit fort peuplé, un aérosol contenant des spores de charbon, et d'ainsi tuer un grand nombre de personnes.

Le vaccin contre le charbon est officiellement recommandé pour les personnes à risque et pour les personnes non vaccinées qui ont eu un contact récent avec le bacille du charbon.

Ce vaccin peut donner lieu à des réactions locales au bras injecté :

- sensibilité (environ 1 personne sur 2),
- rougeur (environ 1 homme sur 7 et 1 femme sur 3),
- démangeaison (environ 1 homme sur 50 et 1 femme sur 20),
- gonflement (environ 1 homme sur 60 et 1 femme sur 16),
- ecchymose (environ 1 homme sur 25 et 1 femme sur 22).

Ce vaccin peut aussi déclencher des douleurs musculaires ou une limitation temporaire des mouvements du bras (environ 1 homme sur 14 et 1 femme sur 10), des maux de tête (environ 1 homme sur 25 et 1 femme sur 12), et de la fatigue (environ 1 homme sur 15 et 1 femme sur 8).

Ce vaccin peut également être à l'origine d'effets secondaires graves (moins d'1 cas pour 100 000 doses de vaccin), comme des destructions musculaires, des atteintes articulaires et des chocs anaphylaxiques.

(Voir Biblio 1123 - 1125)
(Voir aussi Aluminium , Benzéthonium ,
Formaldéhyde et Latex)

Vaccin contre le Charbon

BIOTHRAX (Emergent BioDefense Operations Lansing Inc.)

AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed), vaccin précurseur de Biothrax, a été mis sur le marché des Etats-Unis en 1970. Il était, à l'origine, essentiellement réservé aux militaires et au personnel militaire.

Biothrax est destiné à toute personne qui court un risque élevé de maladie du charbon.

Les renseignements ci-dessous, concernant la dernière formulation de ce vaccin, proviennent de la monographie américaine de décembre 2008.

BioThrax est indiqué pour l'immunisation des personnes, de 18 à 65 ans, exposées à un risque particulier de la maladie du charbon causée par le bacille Bacillus anthracis.

BioThrax était auparavant connu sous le nom de AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed). Jusqu'aux environs de 2008, la vaccination de base contre le charbon comportait 6 injections sous-cutanées de 0,5 ml de vaccin, administrées à 0, 2 semaines, 4 semaines, 6 mois, 12 mois et 18 mois.

Vu les réactions secondaires observées avec ce schéma d'administration, la voie d'administration sous-cutanée a été abandonnée et remplacée par la voie intramusculaire et le nombre de doses a été réduit à 5. Le schéma actuel de la vaccination de base avec Biothrax est de 5 injections intramusculaires, administrées à 0, 1, 6, 12 et 18 mois. En cas de problèmes de coagulation du sang, la voie sous-cutanée reste cependant préférentielle. Des rappels annuels doivent être administrés pour maintenir l'immunité.

BioThrax peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte sauf si les bénéfices potentiels de la vaccination contrebalancent les risques potentiels encourus par le fœtus. On ignore si le bacille du charbon du vaccin passe dans le lait maternel. La prudence s'impose dès lors en cas de vaccination d'une femme qui allaite.

Après l'administration de Biothrax, il est recommandé de surveiller le patient afin de faire face à une éventuelle réaction anaphylactique. Il faut toujours disposer d'un traitement médical approprié pour faire face à cette éventualité.

La vaccination peut ne pas protéger tous les individus vaccinés avec ce vaccin.

BioThrax est conditionné en flacons de 5 ml , contenant 10 doses de 0,5 ml .

Composition :

BioThrax est un vaccin à bacilles inactivés. Il est adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Il est composé d'un filtrat produit à partir d'une souche atténuée, encore toxigénique mais sans capsule, du Bacillus anthracis (souche Sterne). Les cultures de bacilles croissent sur un milieu chimiquement défini comportant un mélange d'acides aminés, de vitamines, de sels inorganiques et de sucres. Plusieurs protéines du bacille se retrouvent dans le filtrat. Trois d'entre elles sont antigéniques, l'antigène protecteur (AP), le facteur léthal (FL) et le facteur oedémateux (FO). Ces protéines prises individuellement ne sont pas toxiques. Leur combinaison l'est cependant, l'AP formant une toxine mortelle avec le FE et une toxine oedémateuse avec le facteur FO. Le principal antigène responsable de l'induction de la réponse immunitaire est l'antigène protecteur AP. Dans un modèle animal, il y a en effet corrélation entre la quantité d'anticorps anti-AP et le niveau de protection contre une infection expérimentale par le charbon.

Ce vaccin est dénué de bactéries entières du charbon, vivantes ou mortes.

Une dose de 0,5 ml contient :

Bacillus anthracis, souche Sterne, filtrat

<i>Aluminium (hydroxyde d'aluminium)</i>	<i>(agent adsorbant)</i>	<i>600</i>	<i>µg</i>
<i>Formaldéhyde</i>	<i>(agent stabilisant)</i>	<i>50</i>	<i>µg</i>
<i>Benzethonium (Chlorure de benzethonium)</i>	<i>(agent conservateur)</i>	<i>12,5</i>	<i>µg</i>
<i>Chlorure de sodium</i>		<i>0,85</i>	<i>%</i>

*Le conditionnement de cette préparation fait qu'elle contient du **latex** , ce qui peut causer des réactions allergiques sévères aux personnes allergiques au latex.*

La TUBERCULOSE

La **tuberculose** est due au développement dans l'organisme d'un bacille classé dans la catégorie des mycobactéries. La tuberculose humaine est due au *Mycobacterium tuberculosis hominis* dont il existe un variant, le *Mycobacterium tuberculosis africanum* surtout présent en Afrique. La tuberculose des bovidés est due au *Mycobacterium tuberculosis bovis*.

Le bacille tuberculeux humain a été découvert en 1882 par un médecin allemand, Robert Koch. Ainsi l'origine infectieuse de cette maladie pulmonaire que l'on surnommait « consommation » ou « phtisie » était démontrée, confirmant les soupçons de plusieurs scientifiques.

Le poumon est la localisation la plus habituelle de la tuberculose, c'est la tuberculose pulmonaire, mais la maladie peut affecter de nombreuses autres parties du corps, comme les reins, les intestins, les organes génitaux, les yeux, les méninges. Les os peuvent aussi être le siège d'inflammations d'origine tuberculeuse et donner, par exemple, la tumeur blanche du genou ou le mal de Pott, une inflammation associée à une déformation de la colonne vertébrale. La tuberculose peut encore se localiser dans le tissu ganglionnaire et provoquer les « écrouelles », abcès suintant des ganglions du cou.

Si le bacille tuberculeux arrive dans les voies respiratoires, il se fixe le plus souvent dans les alvéoles pulmonaires, y produisant une inflammation. Ces lésions guérissent généralement spontanément en se calcifiant. Mais, dans certains cas, elles peuvent évoluer vers une nécrose, une destruction du tissu pulmonaire. Le centre de la partie nécrosée prend alors l'aspect de fromage, ce stade s'appelle la caséification. Cette lésion grossit encore puis, lorsqu'elle parvient à s'ouvrir dans une bronche, la masse caséifiée trouve une porte de sortie. A ce stade, le malade expectore une matière purulente souvent teintée de sang, ce qui laisse place, dans le poumon, à de véritables cavernes. Tout ce processus prend généralement plusieurs années, car les bacilles tuberculeux, comme toutes les mycobactéries, se multiplient très lentement.

La tuberculose a touché durement l'Europe durant les trois derniers siècles. Des écritaux dans les lieux publics avec la mention « Ne pas cracher-Niet spuwen » sont parfois encore visibles et traduisent les reliquats des efforts

entrepris par les pouvoirs publics pour enrayer la propagation de la maladie.

Le bacille est sensible à la lumière solaire. La lumière et l'air pur améliorent les tuberculeux. C'est ainsi que l'on a construit beaucoup de sanatoriums destinés à soigner les nombreux tuberculeux. L'avènement d'antibiotiques actifs contre le bacille de la tuberculose a changé le pronostic de cette maladie. La lutte contre la pauvreté, l'hygiène et les antibiotiques ont été à l'origine d'une baisse très importante de l'incidence de la tuberculose.

Cependant, actuellement, nous assistons à une recrudescence de cette maladie car, d'un côté, des souches de bacilles tuberculeux deviennent multi-résistantes aux antibiotiques et, d'un autre côté, de plus en plus de personnes souffrent d'un syndrome d'immunodéficience.

Un vaccin contre la tuberculose existe. Le premier vaccin contre la tuberculose a été mis au point par Calmette et Guérin à partir d'une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis bovis*. Cette souche a été cultivée pendant 13 ans sur un milieu de culture à base de pommes de terre dans de la bile de boeuf enrichie en glycérol. Après 230 passages successifs, la bactérie fut considérée comme prête pour servir de base à un vaccin. La première vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin ou BCG, vaccin contenant la bactérie vivante, eut lieu à Paris en 1921.

La vaccination s'effectue par voie intradermique.

Un certain nombre de pays ont recommandé le BCG mais beaucoup d'autres n'ont pas adopté cette vaccination, préférant tenter de dépister les cas de tuberculose par la réaction à la tuberculine. La tuberculine est un extrait de culture de bacilles de Koch, le bacille de la tuberculose humaine. Lorsqu'on dépose sur la peau, préalablement scarifiée, une goutte de tuberculine, on peut observer ou non, après 48 à 72 heures, une rougeur locale. C'est la « cuti-réaction ». Cette cuti est considérée comme positive lorsqu'il y a apparition d'une rougeur locale. Vu son imprécision, due notamment à l'ignorance exacte de la quantité de tuberculine déposée sur la peau, ce test est tombé en désuétude et a été remplacé par « l'intradermoréaction ». Le test à la tuberculine par l'intradermoréaction consiste à injecter par voie intradermique 0,1 ml d'une solution de tuberculine, et à observer si cela déclenche une réaction inflammatoire locale. Le résultat se lit

après 48 à 72 heures en mesurant le diamètre de la zone d'induration. La réaction est considérée comme positive quand le diamètre d'induration atteint au moins 5 mm.

Une « réaction tuberculique positive », que ce soit avec la cuti ou avec l'intradermo, est interprétée comme étant la conséquence d'un contact avec le bacille tuberculeux. Cette réaction est généralement positive après contact avec le bacille tuberculeux et après vaccination par le BCG. Cependant, il existe des cas où la réaction reste négative malgré une tuberculose active ou malgré une vaccination par le BCG, ce sont les « faux négatifs ». D'autre part, une réaction positive n'implique pas nécessairement une tuberculose active mais peut simplement indiquer une hypersensibilité aux constituants de la préparation de tuberculine. La signification du résultat d'un test à la tuberculine n'est donc pas aussi évidente qu'on voudrait le croire.

Le pouvoir protecteur du BCG varie énormément selon la forme de tuberculose. Autrement dit le BCG ne procure qu'une protection toute relative contre les infections tuberculeuses.

La vaccination par le BCG peut provoquer des effets secondaires locaux tels que rougeur, induration, suppuration, abcès, ulcération, formation de cicatrice chéloïde, la cicatrice

chéloïde étant une cicatrice boursoufflée et bourgeonnante. Le BCG peut aussi donner des réactions autres que locales : un gonflement des ganglions lymphatiques, avec ou sans suppuration (« bécégites »), des ostéites et ostéomyélites qui sont des tuberculoses osseuses (1,7 à 72,9 cas pour 100 000 vaccinations suivant le type de BCG employé), des cas de méningite tuberculeuse et des infections tuberculeuses généralisées parfois mortelles.

Le BCG est de moins en moins employé. La France a suspendu l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents (Circulaire n°DGS/RI1/2007/318) le 14 août 2007 et, toujours en France, le Haut Conseil de la santé publique a recommandé, dans son avis du 5 mars 2010, la levée de l'obligation du BCG pour certains milieux professionnels. Ce vaccin risque d'être abandonné et la recherche s'oriente vers la production de nouveaux vaccins contre la tuberculose.

Le BCG est encore utilisé dans une indication précise : celle du cancer de la vessie. Il s'administre alors dans des lavages répétés de la vessie. Mais des infections tuberculeuses graves, voire mortelles peuvent faire suite à cette thérapie.

(Biblio 1126 - 1149)

INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE DANS QUELQUES PAYS EUROPEENS pour 100 000 habitants et pour l'année indiquée

<i>Pays</i>	<i>1990</i>	<i>2000</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2007</i>	<i>Emploi du BCG durant ces années</i>
ALLEMAGNE	20	11	8	7	6	BCG non recommandé
BELGIQUE	20	16	13	13	12	BCG non recommandé
ESPAGNE	56	35	25	27	30	BCG non recommandé
FRANCE	26	16	12	13	14	BCG obligatoire pour tous les enfants avant 6 ans et pour le personnel de santé
ITALIE	14	9	7	7	7	Si le test à la tuberculine est négatif, le BCG est obligatoire pour le personnel de santé, le personnel enseignant, les membres des forces armées et les personnes à risque
LUXEMBOURG	23	14	12	11	12	BCG non recommandé
PAYS-BAS	14	9	8	7	8	BCG non recommandé
ROYAUME-UNI	12	12	12	14	15	BCG recommandé à l'âge de 10-14 ans

Tuberculines pour le dépistage de la TUBERCULOSE

MONOVACC-TEST (Aventis Pasteur MSD)

Les renseignements ci-dessous proviennent de la notice du compendium 2001 de l'Association Générale de l'Industrie du Médicaments.

Monovacc-Test est un applicateur en résine acrylique pour multipuncture chargé de tuberculine brute (old tuberculine). Il comporte à sa partie supérieure un pilier cylindrique hérissé de neuf pointes toutes de même dimension. Grâce à ces neuf pointes groupées et de dimension égale, la répartition de la tuberculine se fait au même endroit et donne une réaction parfaitement homogène. La tuberculine brute est concentrée à 300 000 U.I. par ml. En cas de grossesse il ne faut employer cette tuberculine qu'avec prudence.

TUBERCULIN PPD RT23 SSI (SSI)

Les renseignements ci-dessous proviennent de la notice du 01-03-1999.

La Tuberculine PPD (Purified Protein Derivation) RT23 SSI est une solution de protéines purifiées provenant de souches sélectionnées de *Mycobacterium tuberculosis*. Elle sert à pratiquer le test à la tuberculine par voie intradermique.

Ce test peut être effectué chez la femme enceinte ou qui allaite.

Composition :

Tuberculin PPD RT23 dérivée de *Mycobacterium tuberculosis*

Fioles de	0,2 µg (correspond à 10 T.U. -Tuberculin Units ou à 25 U.I.-Unités internationales)
	0.4 µg (correspond à 20 T.U. -Tuberculin Units ou à 50 U.I.-Unités internationales)
	1 µg (correspond à 50 T.U. -Tuberculin Units ou à 125 U.I.-Unités internationales)
	2 µg (correspond à 100 T.U. -Tuberculin Units ou à 250 U.I.-Unités internationales)

Phosphate disodique

Dihydrogénophosphate de potassium

Chlorure de sodium

Polysorbate 80 (E 433)

Sulfate potassique d'hydroxyquinoléine

Eau pour préparations injectables pour 1 ml

TUBERCULINES PPD sec BERNA (Novartis Berna)

Les renseignements ci-dessous proviennent de la notice de septembre 1988.

Les Tuberculines PPD sec Berna sont fabriquées par l'Institut Sérothérapique et Vaccinal Suisse. Elles sont destinées au test tuberculinique réalisé par voie intradermique.

Le test n'a aucune influence sur la grossesse.

Composition après dissolution :

Protéines purifiées de tuberculine souche RT23 :	5 U.I. (Unités internationales)
	15 U.I. (Unités internationales)
	50 U.I. (Unités internationales)

1 unité PPD est égale à 1 unité internationale de tuberculine de la préparation standard de l'Organisation mondiale de la Santé.

Phosphate disodique

Dihydrogénophosphate de potassium

Chlorure de sodium

Polysorbate 80 (E 433)

Phénol traces

Mercure (thiomersal) 30 µg

Eau pour préparations injectables pour 0,5 ml

Les tuberculines PPD sec Berna doivent être conservées entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

Vaccins contre la TUBERCULOSE

IMOVAX BCG (Aventis Pasteur MSD SNC)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent d'une notice italienne du 15 février 2000.

Imovax BCG est un vaccin à germes vivants destiné à l'immunisation active contre la tuberculose. Il se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant. Une dose de 0,1 ml du vaccin reconstitué s'administre par voie intradermique. Aux enfants en dessous d'un an, il ne sera administré qu'une demi-dose, soit 0,05 ml.

Ce vaccin ne sera administré ni à des femmes enceintes, ni à des femmes qui allaitent.

Composition de la poudre :

Le vaccin est préparé à partir de bacilles vivants atténués de Calmette et Guérin (BCG). En 1908, Calmette et Guérin ont cultivé le bacille de la tuberculose bovine, le Mycobacterium bovis, sur des tranches de pommes de terre immergées dans de la bile de boeuf stérile. Cette souche initiale a perdu son caractère de virulence mais a gardé une forte antigénicité mise à profit pour la fabrication de vaccin.

Nombre de particules bactériennes	0,8 à 3,2 millions
Triton WR 1339 (tyloxapol)	12,5 µg
Albumine humaine	125 µg
Glucose (sucre)	3 750 µg
Dextran (polymère de glucose) (sucre)	4 150 µg

Composition du solvant : Eau pour préparations injectables pour 0,1 ml

MONOVAX (Aventis Pasteur MSD SNC)

Le monovax a été retiré du marché le 28-12-2005.

Les renseignements concernant ce vaccin proviennent de la notice du 24 octobre 1997.

Monovax est destiné à l'immunisation active contre la tuberculose.

L'administration de ce vaccin se fait par voie intradermique au moyen d'un applicateur possédant des petites pointes.

Les personnes qui ont un déficit immunitaire ne doivent pas être mises en contact avec la lésion vaccinale en évolution au niveau du point d'injection.

Composition :

Le vaccin est préparé à partir de bacilles vivants atténués de Calmette et Guérin (BCG). En 1908, Calmette et Guérin ont cultivé le bacille de la tuberculose bovine, le Mycobacterium bovis, sur des tranches de pommes de terre immergées dans de la bile de boeuf stérile. Cette souche initiale a perdu son caractère de virulence mais a gardé une forte antigénicité mise à profit pour la fabrication de vaccin.

Nombre de particules bactériennes	250 Millions
Glucose (sucre)	
Dextran (polymère de glucose) (sucre)	
Alkyl aryl polyéther alcool	
Eau distillée	

MVA85A (Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium Ltd.)

MVA85A est un vaccin expérimental destiné à prévenir la tuberculose. Un contrat de licence commerciale a été signé le 5 mai 2009 entre Vivalis et Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium pour la production de ce vaccin.

Les renseignements, concernant ce vaccin, proviennent des sites suivants : www.vivalis.com , www.boursorama.com , www.caducee.net, ainsi que des études médicales rapportant les résultats d'expérimentation de ce vaccin.

MVA85A est un vaccin contre la tuberculose. En première intention il est destiné à renforcer l'action du BCG. Il est encore en phase d'expérimentation.

Le vaccin MVA85A a été développé initialement à l'Université d'Oxford par le Dr Helen McShane, moniteur de recherche clinique de Wellcome Trust, travaillant avec le Dr Sarah Gilbert et le Professeur Adrian Hill, moniteur de recherche en chef de Wellcome Trust.

Emergent BioSolutions et l'Université d'Oxford ont formé une société, le Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium. Cette société devait recevoir 8 millions de livres de financement de Wellcome Trust et d'Aeras Global TB Vaccine Foundation pour l'essai clinique de phase II b de 2009. D'autres financements ont été fournis par le cinquième et sixième programme cadre de la Communauté européenne et le Medical Research Council. Selon les accords passés, Emergent Tuberculosis détient les droits de commercialisation de ce vaccin et Aeras Global TB Vaccine Foundation jouira des droits de distribution dans les pays développés.

Le vaccin est fabriqué à partir d'une protéine du bacille tuberculeux humain, le *Mycobacterium tuberculosis hominis*. Cette protéine est l'antigène Ag 85A. Le gène responsable de la formation de cet antigène est incorporé au matériel génétique du virus de la vaccine Ankara modifiée. Ce virus de la vaccine Ankara devient donc un organisme génétiquement modifié, un OGM. Il est alors multiplié sur une **lignée cellulaire issue de cellules souches embryonnaires de canard, la souche EB66**, propriété de Vivalis. Cette lignée cellulaire présente des caractéristiques réglementaires et industrielles uniques, telles que stabilité et immortalité génétique, capacité de croissance dans des milieux sans sérum et prolifération à fortes densités cellulaires en suspension.

Les essais ont eu lieu, jusqu'à présent, en Angleterre, en Afrique du Sud et en Gambie. Suite à l'administration de ce vaccin, les effets secondaires locaux, à l'endroit de l'injection, quasi toujours présents, furent de la rougeur, un gonflement, des démangeaisons et de la douleur. Les effets généraux les plus fréquents consistèrent en maux de tête (46 %) , sensation de fièvre (46 %), malaises (33 %), fatigue (17 %), douleurs articulaires (21 %), et musculaires (13 %).

(Voir Biblio 1033 - 1040)

VACCIN BCG SSI (Statens Serum Institut)

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des sites suivants :

www.vidal.fr/Medicament/vaccin_bcg_ssi-65661.htm.

www.commentguerir.com/medicaments/vaccin-bcg-ssi

www.eurekasante.fr

sante-az.aufeminin.com

Vaccin BCG SSI est un vaccin à germes vivants destiné à l'immunisation active contre la tuberculose.

Ce vaccin se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour suspension injectable. Il s'agit d'un flacon multidose de 1 ml. Pour les enfants en-dessous de 12 mois, la dose de vaccin est de 0,05 ml. Pour les enfants au-delà de 12 mois et les adultes, elle est de 0,1 ml. L'injection se fait strictement par voie intradermique par une personne formée à cette technique.

Ce vaccin n'est pas recommandé chez une femme enceinte ou chez une femme qui allaite.

Composition de la partie antigénique :

*Le vaccin est préparé à partir de bacilles vivants atténués de Calmette et Guérin (BCG). En 1908, Calmette et Guérin ont cultivé le bacille de la tuberculose bovine, le *Mycobacterium bovis*, sur des tranches de pommes de terre immergées dans de la bile de boeuf stérile. Cette souche initiale a perdu son caractère de virulence mais a gardé un fort pouvoir antigénique mis à profit pour la fabrication du vaccin.*

Une dose de 0,1 ml de vaccin contient :

BCG, *Mycobacterium bovis*, souche danoise 1331, vivante, atténuée 2 - 8 x 10⁵ UFC

Une dose de 0,05 ml de vaccin contient :

BCG, *Mycobacterium bovis*, souche danoise 1331, vivante, atténuée 1 - 4 x 10⁵ UFC

Liste des excipients :

Poudre : Glutamate de sodium (E 621) (exhausteur de goût)
Solvant : Sulfate de magnésium heptahydraté (E 518)
Phosphate dipotassique
Acide citrique monohydraté (E 330)
L-asparagine monohydratée (acide aminé)
Citrate d'ammonium ferrique
Glycérol à 85 % (E 422)
Eau pour préparations injectables

La VARIOLE

La vaccination contre la variole est le point de départ de toute la vaccinologie. C'est en 1796 qu'eut lieu la première vaccination contre cette maladie.

La **variole** est une maladie contagieuse des humains, qui n'atteint pas les animaux. Elle est provoquée par un virus, le virus de la variole qui se multiplie exclusivement dans l'être humain. Le virus pénètre le plus souvent dans l'organisme par les voies respiratoires. Il peut aussi pénétrer par la peau lors d'un contact avec un malade ou avec du matériel infecté, comme des draps et des vêtements. Le virus se multiplie dans l'organisme, provoque de la fièvre et une éruption cutanée. Cette éruption est caractérisée par des taches rouges qui évoluent toutes en même temps vers le stade de vésicules. Ces dernières deviennent des pustules qui finissent par s'assécher en formant des croûtes. La maladie laisse des cicatrices indélébiles.

La variole ressemble à la varicelle, mais lui est distincte. La variole est grave et peut être mortelle. La varicelle est une maladie bénigne de l'enfance. L'éruption cutanée de la variole présente des lésions qui se manifestent en même temps et évoluent également en même temps. L'éruption cutanée de la varicelle présente des lésions à tous les stades au même moment. L'éruption de la variole est située surtout au visage et aux extrémités des membres. L'éruption de la varicelle atteint préférentiellement le tronc. L'éruption de la variole laisse, comme dit plus haut, des cicatrices indélébiles, celle de la varicelle ne laisse généralement pas de cicatrices indélébiles.

La variole est, comme la varicelle, une maladie immunisante. Quand on l'a eue un fois, on ne l'a plus jamais. Pour provoquer chez des personnes saines une « petite » variole immunisante, on les mettait en contact, soit avec des personnes malades de la variole, soit avec des sécrétions de varioleux. Mais des

complications, parfois mortelles, furent liées à l'emploi de ces méthodes. Elles durent être abandonnées.

Un médecin anglais, Edward Jenner (1749-1823), constata que les femmes qui trayaient les vaches n'attrappaient généralement pas la variole. La vache peut avoir une infection des mamelles due au virus cow-pox, un virus voisin de celui de la variole. En contact avec ce virus de la vache, les trayeuses devenaient résistantes à la variole, maladie humaine. Jenner eut l'idée en 1796 d'inoculer un peu de pus de pis de vache malade à une personne saine, afin de la protéger contre la variole. C'est ainsi que naquit la vaccination antivariolique.

Malgré plus d'un siècle et demi de vaccination contre la variole, cette maladie persistait et donnait périodiquement lieu à des épidémies. En 1958, l'OMS décida d'éradiquer cette maladie de la planète. Des campagnes de vaccination massives furent entreprises, campagnes qui, dans la plupart des pays, ne donnèrent pas le résultat escompté. Par exemple, en Inde, cinq années de campagnes de vaccination antivariolique, de 1962 à 1967, provoquèrent une augmentation de plus de 40 % des cas de variole. L'OMS changea alors sa stratégie. En 1967, elle mit en oeuvre la « stratégie de surveillance et d'endiguement » qui consistait à isoler les cas de variole et à ne vacciner que les personnes vivant aux alentours des foyers d'épidémies.

Le 9 décembre 1979, l'OMS put déclarer la variole éradiquée de la planète. D'après cette instance, la maladie a pu être vaincue définitivement surtout grâce à l'isolement des malades et aux mesures d'hygiène. L'obligation de la vaccination contre la variole a donc pris fin, et une grande partie des stocks de vaccins ont été détruits.

La variole est une maladie grave aux complications pouvant être mortelles, mais le vaccin antivariolique est loin d'être sans danger.

Voici quelques-unes des complications auxquelles il peut donner naissance :

L'auto-inoculation est une inoculation par inadvertance. Le sujet touche de la main sa propre pustule vaccinale et transfère ainsi le virus de la vaccine du point de vaccination vers une autre partie du corps, comme l'oeil, la bouche, le nez, le visage, les organes génitaux, ce qui provoque une nouvelle lésion vaccinale. Fréquence de cette complication : 529 cas par million de primovaccinations et 42 cas par million de revaccinations.

La vaccine généralisée est une éruption vésiculaire qui se développe une semaine environ après la vaccination et qui envahit tout le corps. Cette réaction peut être grave, notamment chez les personnes au système immunitaire affaibli. Fréquence de cette complication : 241,5 cas par million de primovaccinations et 9 cas par million de revaccinations.

L'eczéma vaccinal se produit chez les vaccinés ou chez les contacts de vaccinés ayant ou ayant eu de l'eczéma. Des lésions vaccinales apparaissent au niveau des lésions eczémateuses présentes ou passées. Cette réaction peut être grave et même mortelle. Fréquence de cette complication : 38,5 cas par million de primovaccinations et 3 cas par million de revaccinations.

La vaccine progressive est caractérisée par une nécrose (destruction) progressive des tissus au point de vaccination et parfois aux sites de lésions secondaires. C'est une réaction grave, parfois mortelle. Fréquence de cette complication : 1,5 cas par million de primovaccinations et 3 cas par million de revaccinations.

L'encéphalite postvaccinale est l'atteinte du cerveau. C'est une complication redoutable entraînant la mort dans un tiers des cas. Fréquence de cette complication : 12,3 cas par million de primovaccinations et 2 cas par million de revaccinations.

L'épilepsie peut être déclenchée chez des enfants par cette vaccination. Fréquence de cette complication : 250 cas par million de vaccinations.

Les convulsions hyperthermiques chez les enfants venant d'être vaccinés contre la variole. Fréquence de cette complication : 1270 cas par million de vaccinations.

Des changements anormaux de l'électro-encéphalogramme chez des adultes qui viennent d'être vaccinés contre la variole. Fréquence de cette complication : 280.000 cas par million de vaccinations, autrement dit plus de 25 % des vaccinés.

Le vaccin de la variole est fabriqué avec le virus de la vaccine, un virus voisin de celui de la variole qui cause, comme dit plus haut, une infections du pis de la vache. Plusieurs souches de ce virus de la vaccine existent. Les fabricants nord-américains utilisent une souche de virus de la vaccine dérivée de la souche *New York City Board of Health*. Leur vaccin a longtemps été fabriqué de la manière suivante : la peau d'un veau était infectée avec cette souche de virus de la vaccine. Les pustules de l'animal ainsi infecté étaient grattées, du phénol était ajouté en quantité suffisante pour éliminer les germes bactériens mais en quantité insuffisante pour inactiver le virus de la vaccine. Le produit était ensuite lyophilisé, scellé dans des ampoules et conservé à une température de - 20 °C. La souche de virus de la vaccine utilisée pour la fabrication de ce vaccin antivariolique est réputée donner beaucoup moins d'effets secondaires que les souches utilisées en Europe et partout ailleurs.

En décembre 2002, le président des Etats-Unis annonça une campagne nationale de vaccination contre la variole. Il s'agissait, après les événements du 11 septembre 2001, de préparer la population à une éventuelle attaque de terroristes qui auraient utilisés comme arme biologique le virus de la variole. Cette campagne de vaccination eut lieu du 24 janvier 2003 au 31 octobre 2003. Le vaccin DRYVAX de la firme Wyeth fut employé pour cette campagne. Ce vaccin contenait des virus vivants de la souche *New York City Board of Health*.

Environ 365 000 militaires furent vaccinés, dont 68 % pour la première fois. Il y eut à déplorer 14 cas de myopéricardite, une atteinte du muscle et des enveloppes du coeur et 1 cas d'infarctus du myocarde fatal.

Sur cette même période, 37 901 civils furent vaccinés, dont 25 % pour la première fois. Il y eut, suite à cette campagne de vaccination chez les civils, 824 notifications de réactions indésirables parmi lesquelles 34 concernaient le système cardiaque. Les effets indésirables concernant le système cardiaque se répartissaient comme suit :

- 3 cas de cardiomyopathie obstructive, une maladie cardiaque caractérisée par un épaississement du muscle cardiaque et une

- dilatation du coeur (0,8 personnes pour 10 000 vaccinés),
- 21 cas de myocardite, une inflammation du muscle du coeur, et/ou péricardite, une inflammation des enveloppes du coeur avec épanchement de liquide qui gêne et étouffe le coeur (5,5 personnes pour 10 000 vaccinés)
 - 10 cas d'infarctus du myocarde dont 2 décès (2,6 personnes pour 10 000 vaccinés).

La firme Wyeth arrêta la commercialisation du vaccin DRYVAX en 2009. Ce vaccin est remplacé par ACAM2000, vaccin dérivé du DRYVAX et fabriqué par la firme Acambis. Le 25 septembre 2008, la firme Sanofi Pasteur a conclu des accords avec Acambis pour la production de ce vaccin antivariolique en France.

De nombreux gouvernements craignent que des groupes terroristes n'utilisent le virus de la variole à des fins subversives. Le Comité de l'OMS s'occupant des Orthopoxviroses (maladies dont fait partie la variole) s'est réuni à Genève les 31 août et 1^{er} septembre 2004 et a examiné cette éventuelle menace. Il a proposé que l'OMS maintienne à Genève un stock de minimum 5 millions de doses de vaccin antivariolique. Il a aussi demandé que l'OMS encourage les Etats membres à prévoir une

capacité de production de vaccins antivarioliques suffisante pour pouvoir, en cas d'urgence, vacciner en masse les populations. Actuellement, les chercheurs tentent de multiplier le virus de la vaccine sur des lignées cellulaires, comme, par exemple, sur des cellules Véro, lignée cellulaire continue dérivée de rein de singe vert africain, ou sur des cultures cellulaires diploïdes de fibroblastes humains MRC5 ou encore sur des cultures de cellules CEF, fibroblastes d'embryons de poulet.

De nouveaux vaccins, à virus inactivés sont expérimentés, ils sont destinés à être donnés par voie nasale. Ces nouveaux vaccins ont déjà été essayés sur des souris.

Dans sa *Déclaration de janvier 2004*, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) affirme « qu'il existe un risque réel de manifestations indésirables graves consécutives à la vaccination antivariolique et qu'il peut aussi y avoir des risques importants pour les contacts des sujets vaccinés. »

L'obligation de la vaccination antivariolique a été complètement abrogée en France en 1984.

(Voir Biblio 1150 - 1169)

(Voir aussi **Albumine**, **Phénol** et **Sucres**)

Vaccins contre la VARIOLE

ACAM2000

(Acambis / Sanofi Pasteur)

Les renseignements ci-dessous, à propos de ce vaccin, proviennent d'un communiqué de presse de Sanofi Pasteur du 25-septembre 2008 ainsi que du guide médical concernant l'administration de ce vaccin, guide approuvé par la Food and Drug Administration des Etats-Unis et édité le 14 août 2007 par la société Acambis, Inc., 38 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA.

Acam2000 est un vaccin destiné à protéger de la variole. Il contient une souche de virus de la vaccine dérivée de la souche New York City Board of Health. qui avait été utilisée pour la fabrication du vaccin DRYVAX, dont la commercialisation a été arrêtée en 2009.

Composition :

*Le virus de la vaccine est multiplié dans des **cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivées de cellules de rein de singe vert africain.***

<i>Virus vivant de la vaccine</i>	<i>quantité non mentionnée</i>
<i>HEPES (composé organique utilisé comme substance tampon pour un pH de 6,5 à 7,5) :</i>	<i>6 à 8 millimôles</i>
<i>Albumine humaine</i>	<i>2 %</i>
<i>Chlorure de sodium</i>	<i>0,5 à 0,7 %</i>
<i>Mannitol (sucre)</i>	<i>5 %</i>
<i>Néomycine (antibiotique)</i>	<i>traces</i>
<i>Polymyxine B (antibiotique)</i>	<i>traces</i>
<i>Glycérine</i>	<i>50 %</i>
<i>Phénol (antiseptique)</i>	<i>0,25 %</i>
<i>Eau pour injections</i>	

Vaccin nasal expérimental contre la variole

Ce vaccin expérimental est un vaccin à virus tués, destiné à être administré par voie nasale. Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin sont tirés d'une étude de 2008 (voir Biblio 1054)

Ce vaccin expérimental contient des virus de la vaccine provenant de l'ATCC, l'American Type Culture Collection. Il s'agit de la souche Western Reserve du virus de la vaccine. Les virus sont multipliés dans des cellules Vero, lignée cellulaire continue dérivées de cellules de rein de singe vert africain. Après passages dans des solutions de sucre, centrifugation, dilution avec du Tris et nouvelle centrifugation et redilution avec du Tris, on obtient des particules virales purifiées qui sont alors congelées à - 80°C.

L'inactivation du virus se fait en le mélangeant à une nano-émulsion, un mélange intime d'eau et d'huile, fabriquée par la NanoBio Corporation. Cette nano-émulsion, à la concentration de 10%, est capable d'inactiver les virus de la vaccine aussi bien qu'une solution de formaldéhyde à 0,1%. Cette nano-émulsion a aussi l'avantage d'assurer un bon contact du vaccin avec la muqueuse du nez et de jouer le rôle d'adjuvant d'immunité, renforçant le développement d'anticorps dans l'organisme.

Composition :

Virus de la vaccine, souche Western Reserve	10 ⁵ UFP
Nano-émulsion (Formule W ₂₀ 5EC)	10 %
comprenant - Chlorure de cétyl pyridum	1%
- Tween 20 (E432)	5 %
- Ethanol (alcool)	8%
- Huile de soja	64%
- Eau	

Les souris utilisées dans cette expérimentation, ont été anesthésiées puis vaccinées par l'introduction dans chaque narine de 10 à 15 µl de ce vaccin. Cette façon de procéder a permis d'obtenir une excellente réponse de l'organisme des souris en anticorps sanguins ainsi que la production d'anticorps au niveau des muqueuses nasales, souvent les premières touchées en cas d'épidémies de variole.

Les PAPILOMAVIRUS

Les papillomavirus sont des virus à l'origine de tumeurs bénignes de la peau et de certaines muqueuses chez les humains et chez les animaux.

Ces tumeurs sont classées en 4 catégories :

- les verrues cutanées : verrues vulgaires, verrues plantaires et verrues planes,
- les condylomes ano-génitaux ou « crêtes de coq »,
- les papillomes de la bouche,
- les papillomes du larynx.

Les **papillomavirus humains** (en français VPH pour Virus Papilloma Humains, et en anglais HPV pour Human Papillomavirus) sont strictement humains. Les papillomavirus se multiplient facilement dans les cellules superficielles de la peau et de certaines muqueuses. La contamination se fait par contact direct avec un porteur du virus. Les muqueuses génitales sont le plus souvent atteintes lors de contact sexuel. Pour que la peau puisse être

atteinte, il faut qu'elle soit au préalable abîmée, par exemple par une coupure, une fissure, une plaie ou une lésion de grattage.

Il existe plus de 120 types de papillomavirus humains, très différents les uns des autres. Chaque type paraît associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeurs : ainsi le VPH-1 est associé aux verrues plantaires, le VPH-2 aux verrues vulgaires, le VPH-3 aux verrues planes, le VPH-4 aux verrues de la paume des mains, les VPH-6 et les VPH-11 aux condylomes ano-génitaux et aux papillomes laryngés, le VPH-7 aux verrues des mains des bouchers, le VPH-5 à l'épidermodysplasie verruciforme, affection de la peau caractérisée par des lésions verruqueuses planes rouges ou violacées, localisées à la face et aux mains et qui ont tendance à dégénérer en cancer.

Les papillomavirus sont souvent présents sur la peau de sujets sains. Les lésions induites par ces virus disparaissent la plupart du temps spontanément.

Les infections génitales par les papillomavirus sont très fréquentes mais bon nombre de lésions qu'ils induisent régressent spontanément. Moins de 0,3 % de ces lésions évoluent vers un cancer.

Au niveau du col utérin, les papillomavirus peuvent donner lieu à des lésions de papillomes plans coexistant souvent avec des lésions précancéreuses ou cancéreuses. De l'ADN de ces virus a été retrouvé dans les cellules cancéreuses de certains cancers du col. 54 % des cancers du col utérin seraient dus au VPH-16, 17 % seraient dus au VPH-18 et 10 % seraient dus aux VPH-31, 33 et 45.

La transformation d'une infection du col utérin à VPH en tumeur maligne peut prendre des années. C'est pour cela que la prévention du cancer du col se pratique par un test, le test de Papanicolaou ou « Pap test ». Celui-ci consiste en un frottis du col utérin. Des cellules de la muqueuse du col sont recueillies sur une lamelle de verre, colorées avec des réactifs spéciaux et examinées au microscope. Ce test de dépistage, s'il est pratiqué régulièrement, permet de voir les stades précoces de transformation maligne des cellules du col utérin. Il reste indispensable pour le dépistage du cancer du col, même après vaccination contre les papillomavirus. En effet, tous les cancers du col ne sont pas forcément dus aux seuls papillomavirus et ceux qui sont dus à ceux-ci ne sont pas dus aux seuls papillomavirus contre lesquels existent des vaccins.

Chez l'homme, au niveau des muqueuses du pénis et de l'anus, les papillomavirus humains peuvent causer des verrues, des condylomes et parfois aussi des cancers.

Deux vaccins destinés à prévenir l'infection due à certains papillomavirus humains existent actuellement sur le marché. Le vaccin GARDASIL contient les antigènes de 4 VPH, les VPH-6,11,16 et 18, et le vaccin CERVARIX contient les antigènes de deux VPH, les VPH-16 et 18. Etant donné l'existence de croisements antigéniques entre certaines souches de papillomavirus, le CERVARIX, de par son mode de fabrication, suscite aussi une immunité contre des souches de papillomavirus autres que celles contenues dans le vaccin, et notamment contre les souches 13 et 45. Cette protection supplémentaire qu'offre le CERVARIX est un avantage que ne présente pas le GARDASIL.

Ces vaccins ne protègent en aucun cas contre les cancers du col qui ne sont pas dus à des papillomavirus.

Etant donné que ces vaccins sont nouvellement apparus sur le marché, la durée de la protection qu'ils confèrent contre certains papillomavirus reste une inconnue. On ignore si les 3 vaccinations de base réalisées chez la jeune fille prépubère seront suffisantes pour la protéger durant toute sa vie. Faudra-t-il envisager des vaccinations régulières de rappel tous les 10 ans, ou tous les 5 ans ?

Les vaccins contre les papillomavirus sont actuellement proposés aux jeunes filles dans le but principal de leur éviter le cancer du col utérin. Cependant, des spécialistes, afin de stopper la propagation des papillomavirus, du moins de ceux contre lesquels sont dirigés les vaccins, envisagent de vacciner aussi les jeunes garçons. Les prochaines campagnes de vaccination de masse contre les papillomavirus engloberont-elles également les jeunes garçons ?

Les vaccins contre les papillomavirus peuvent donner naissance à des effets secondaires.

Une étude américaine de 2009 rapporte les effets secondaires observés chez des femmes âgées de 18 à 45 ans, ayant reçu soit le GARDASIL, soit le CERVARIX. 553 femmes avaient reçu le vaccin GARDASIL, et 553 femmes avaient reçu le vaccin CERVARIX. Les résultats de cette étude se trouvent résumés dans le tableau ci-dessous.

D'autres symptômes que ceux signalés dans cette étude peuvent aussi se rencontrer. Aux USA, pour la période de juin 2006 à décembre 2008, suite à l'administration du vaccin GARDASIL, 12 424 effets secondaires ont été rapportés, parmi lesquels 772 effets secondaires graves qui ont entraînés 32 décès.

Voici, par fréquence, les effets secondaires graves rencontrés :

- maux de tête 21 %,
- nausées 16 %,
- vertiges 15 %,
- vomissements 13 %
- forte fièvre 13 %,
- fatigue intense 13 %,
- syncope 13 %,
- convulsions 8,8 %,
- réactions locales 7,5 %,
- syndrome de Guillain-Barré 4 %,
- urticaire 3,9 %,
- décès 3 %,
- allergie 2,5 %
- embolie pulmonaire 1,8 %,
- myélite transverse 1,3 %
- trouble auto-immunitaire 1,2 %,
- thrombose veineuse profonde 1,2 %,
- réaction anaphylactique 1 %,

– pancréatite 0,8 % avaient reçu le GARDASIL juste avant ou pendant leur grossesse.
 Sur cette période furent aussi rapportés 144 cas de fausses couches chez des femmes qui

**EFFETS SECONDAIRES APRES CERVARIX OU GARDASIL
 (étude de 2009)**

<i>Symptômes</i>	<i>Pourcentage de femmes atteintes de ce symptôme après avoir reçu le CERVARIX</i>	<i>Pourcentage de femmes atteintes de ce symptôme après avoir reçu le GARDASIL</i>
Douleur locale	92,9	71,6
Rougeur locale	44,3	25,6
Gonflement local	36,5	21,8
Fatigue	49,8	39,8
Maux de tête	47,5	41,9
Troubles gastro-intestinaux	32,7	26,5
Douleurs musculaires	27,6	19,6
Douleurs articulaires	21,7	15,4
Fièvre	14,4	11
Urticaire	4,9	4
Eruption cutanée	4,8	3,4

Une étude australienne a examiné, afin d'en déterminer la fréquence, trois effets secondaires rapportés suite à l'administration de Gardasil durant la période de mai 2007 à avril 2009. Il s'agissait de convulsions sans température, de convulsions accompagnées de syncopes et de syncopes. L'étude relève :

- 0,25 cas de convulsions sans température pour 100 000 doses administrées,
- 2,6 cas de convulsions accompagnées de syncope pour 100 000 doses administrées, et

– 7,8 cas de syncopes pour 100 000 doses administrées.

Une étude espagnole d'avril 2011 rapporte 4 cas de jeunes femmes qui, dans le mois qui suivit l'administration du vaccin contre le cancer du col de l'utérus, développèrent une maladie neurologique sévère caractérisée par une perte de la gaine de myéline de leurs nerfs.

(Voir Biblio 1170 - 1211)

(Voir aussi **Aluminium**)

Vaccins contre les Papillomavirus

(vaccins contre « le cancer du col de l'utérus »)

CERVARIX (Glaxo SmithKline Biologicals S.A.)

La date de la première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin est le 20 septembre 2007.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 02-12-2009 et du 10-03-2011.

Cervarix est un vaccin destiné à prévenir les lésions précancéreuses du col de l'utérus et le cancer du col de l'utérus dus aux papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18.

Le schéma de vaccination recommandé est de 3 doses en intramusculaire, suivant le schéma 0,1 et 6 mois.

La vaccination par Cervarix doit être reportée après le terme de la grossesse. Il ne doit être utilisé chez la femme qui allaite que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement adéquat au cas où surviendrait une réaction anaphylactique.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant la vaccination, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Composition :

La fabrication du vaccin Cervarix nécessite, pour la préparation des antigènes qu'il contient, des papillomavirus humains, des baculovirus, et un insecte de la famille des mites.

Les papillomavirus humains sont des virus dont le matériel génétique est de l'ADN et dont l'enveloppe contient une protéine importante, la protéine L1. Les types 16 et 18 ont été retenus.

Les baculovirus sont des virus dont le génome est de l'ADN. Ils infectent naturellement plus de 600 espèces d'insectes comme les larves des mites, les moustiques mais aussi plusieurs crustacés comme les crevettes. Aucun baculovirus, dans l'état actuel des connaissances, ne semble être capable d'infecter les mammifères ou autres vertébrés. Les baculovirus sont utilisés en biotechnologie pour la production de protéines recombinantes (OGMs). Ces virus permettent d'introduire le gène responsable de la formation de la protéine que l'on cherche à produire dans des cultures de cellules d'insectes.

Trichoplusia ni est un insecte de la famille des mites. C'est la fausse-arpenreuse du chou dont la larve, à l'appétit vorace, ravage les cultures de choux, mais aussi les plants de tomates, de concombres et de pommes de terre.

La production du vaccin Cervarix se fait grâce à la technique de l'ADN recombinant. Les gènes responsables de la formation des protéine L1 des enveloppes des papillomavirus des types 16 et 18 sont introduits dans des baculovirus. Ceux-ci deviennent des **baculovirus génétiquement modifiés**. Ils sont alors utilisés pour ensemercer **les cellules d'une lignée cellulaire continue, la lignée Hi-5 Rix4446, dérivée de *Trichoplusia ni***. Le virus se multiplie dans les cellules de cette lignée cellulaire. Les nouvelles particules virales sont recueillies, et le matériel génétique des baculovirus génétiquement modifiés est éliminé. Il reste alors ce qu'on appelle des VLP, des pseudo particules virales, hautement purifiées, dont la coque contient notamment les protéines L1.

Ces pseudo particules virales sont ensuite adsorbées sur de l'hydroxyde d'aluminium et couplées à un adjuvant graisseux, l'adjuvant AS04C.

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16	20 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18	20 µg
Adjuvant AS04C contenant le -3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)	50 µg
Aluminium (AlOH ₃) (Hydroxyde d'aluminium hydraté)	500 µg d'Al ⁺⁺⁺
Chlorure de sodium (NaCl)	
Phosphate monosodique dihydraté (NaH ₂ PO ₄ · 2 H ₂ O)	
Eau pour préparations injectables pour	0,5 ml

Les vaccins présentés en flacons ne contiennent pas de latex. Par contre les seringues prêtes à l'emploi ont un piston et un embout contenant du **latex** (caoutchouc naturel). Les personnes allergiques au latex peuvent avoir de sérieuses réactions lors de l'administration du vaccin présenté dans une seringue prête à l'emploi.

GARDASIL (Sanofi Pasteur MSD SNC)

La date de la première autorisation de mise sur le marché européen de ce vaccin est le 20 septembre 2006.

Les renseignements ci-dessous, concernant ce vaccin, proviennent des dossiers EPAR de l'EMA du 25-09-2009 et du 14-09-2010.

Gardasil est un vaccin destiné à prévenir des lésions dues aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. Ces lésions sont des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, des lésions cancéreuses du col de l'utérus et des verrues génitales externes, les condylomes acuminés.

Pour obtenir une bonne immunisation 3 doses de 0,5 ml de vaccin seront administrées en intramusculaire. La seconde dose sera administrée 2 mois après la 1^{ière} et la 3^{ième} dose sera administrée 4 mois après la seconde. Le vaccin peut être administré dès l'âge de 9 ans.

Il est préférable de ne pas vacciner durant la grossesse mais les femmes qui allaitent peuvent recevoir ce vaccin.

Comme lors de toute vaccination avec un vaccin injectable, il est recommandé de surveiller la personne qui vient d'être vaccinée et de toujours disposer d'un traitement adéquat au cas où surviendrait une réaction anaphylactique.

Des syncopes (évanouissements) peuvent survenir après toute vaccination, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes. Des syncopes, parfois associées à une chute, ont été rapportées après une vaccination par le vaccin Gardasil. Par conséquent, les personnes vaccinées avec Gardasil doivent être suivies avec attention pendant environ 15 minutes après l'administration de ce vaccin.

Composition :

Gardasil est un vaccin recombinant non infectieux, préparé à partir de pseudo particules virales (VLP) hautement purifiées de la principale protéine L1 de l'enveloppe des virus HPV des types 6, 11, 16 et 18. Ces pseudo particules virales sont produites **grâce à la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de levures de Saccharomyces cerevisiae, CANADE 3C-5 , souche 1895**. Le milieu de culture contient des vitamines, des acides aminés, des sels minéraux et des hydrates de carbone. Les particules virales sont séparées ensuite du milieu de culture, purifiées et combinées à un adjuvant aluminique, le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium.

Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6	environ	20 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11	environ	40 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16	environ	40 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18	environ	20 µg
Aluminium (Sulfate amorphe d'hydroxyphosphate d'aluminium)		225 µg d'Al ⁺⁺⁺
Polysorbate 80 (E 433)		50 µg
Borax (Borate de sodium) (E 285) (conservateur)		35 µg
L-histidine (acide aminé)		780 µg
Chlorure de sodium		9 560 µg
Eau pour préparations injectables	pour	0,5 ml

Les personnes allergiques à la levure de boulanger ne devraient pas recevoir ce vaccin.

SILGARD (Merck Sharp & Dohme Ltd)

Silgard est le nom sous lequel est vendu le **GARDASIL** en Angleterre.

TABLEAU DE QUELQUES CONSTITUANTS DES VACCINS

Voici une liste alphabétique des vaccins, que nous avons décrits dans les pages précédentes, indiquant quelques-uns de leurs constituants. Nous avons choisi de retenir :

L'Aluminium (**Alu Al⁺⁺⁺**),
 Le Mercure (**Mer Hg⁺⁺**),
 Les Antibiotiques (**AB**),
 Le Formaldéhyde (**Fo**),
 La bêta-Propiolactone (**bP**),
 Le Désoxycholate (**Dc**),
 Le Borax (**Bo**),
 Le Phénol (**Ph**),
 Le 2-Phénoxyéthanol (**Pe**),
 Les Oxynols: (**O**) , : Octoxynol-9 (**O9**), Octoxynol-10 (**O10**), Nonoxynol-9 (**N9**),
 Le CTAB ou Bromure de Cétyl-triméthylammonium (**Ct**),
 Le Squalène (**Squ**),
 Les Sucres : le Glucose (**Glu**), le Lactose (**Lac**), le Mannitol (**Man**), le Saccharose (**Sac**),
 le Sorbitol (**Sor**),
 Les Edulcorants et exhausteurs de goût : l'Aspartame (**Asp**), la Saccharine (**Sci**), le
 Glutamate monosodique (**GMS**).

Pour connaître le dosage dans les différents vaccins des substances ci-dessus indiquées on se reportera à la description des vaccins qui précède. ce tableau.

Pour connaître la présence dans les vaccins répertoriés d'autres substances que celles indiquées dans ce tableau, on consultera la description de chaque vaccin en particulier.

Les vaccins dont les noms sont écrits en caractères italiques et soulignés sont les vaccins à germes vivants.

+ indique la présence de la substance en question dans le vaccin

(+) indique que la substance n'est présente que dans certaines formes du vaccin.
 On se reportera à la description du vaccin pour en savoir plus.

Une case vide signifie l'absence de la substance dans le vaccin mais peut aussi ne signaler que l'absence de l'indication de la substance dans la notice du vaccin. Nous ne pouvons en effet connaître que ce que le fabricant a bien voulu divulguer.

TABLEAU RECAPITULATIF

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
ACAM2000			+					+					Mannitol
ACT-HiB													Saccharose
ADDIGRIP 2002-2003		+	+	+							+	+	Sorbitol
AFLUNOV (H₅N₁)			+	+							+	+	
AGRIPPAL			+	+									
ALPHA.RIX 2002-2003		+	+	+		+				O9			
ALPHA.RIX 2007-2008		+	+	+		+				O10			

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
AMBIRIX	+	(+)	+										
ANATOXAL Di Te Berna	+	+		+									
ANATOXAL Di Te Per Berna	+	+		+									
ANATOXAL Te Berna	+	+		+									
AREPANRIX (H₁N₁)		+		+		+						+	
<u>ARILVAX</u>			+										Sorbitol
<u>ATTENUVAX</u>			+										Sac / Sor / <u>GMS</u>
AVAXIM	+		+	+					+				
<u>BIAVAX II</u>			+										Sac / Sor / <u>GMS</u>
BIOTHRAX	+			+									
BOOSTRIX	+			+					+				
BOOSTRIX - POLIO	+			+					+				
CELVAPAN (H₁N₁)				+									Saccharose
CERVARIX	+												
COMBIVAX	+	+		+									
DARONRIX (H₅N₁)	+	+	+										
DIFTAVAX	+	(+)	+	+									
DITEMER	+	+		+									
DUKORAL				+									<u>Saccharine</u>
ENCEPUR	+		+	+									Saccharose
ENGERIX B	+	+							(+)				
EPAXAL		(+)		+									
<u>ERVEVAX</u>			+										Lac / Man / Sor
FENDRIX	+	+											
FLUAD 2009-2010			+	+							+	+	
FLUARIX 2011-2012			+	+		+				O10			
<u>FLUENZ 2011-2012</u>		+											Sac / <u>GMS</u>
FLUVIRIN 1999-2000		+	+		+	+							Saccharose
FLUVIRIN 2011-2012		+	+		+								
FOCETRIA (H₁N₁)			+	+							+	+	
FOCLIVIA (H₅N₁)			+	+							+	+	
FSME - IMMUN	+	(+)	+	+									
GARDASIL	+						+						
GENHEVAC B PASTEUR	+			+									

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
GRIPGUARD 2010-2011			+	+							+	+	
HAVRIX	+		+	+					+				
HB-VAX-II	+	+		+			+						
HB-VAX PRO	+			+			+						
HEPTAVAX-B	+	+		+									
HEVAC B PASTEUR	+			+									
HEXAVAC	+		+	+									Saccharose
HIBERIX													Lactose
Hib-TITER													
HUMENZA (H₁N₁)		+	+							O9		+	Mannitol
IMOVAX BCG													Glucose
IMOVAX POLIO (à virus entiers)			+	+					+				Glucose
IMOVAX POLIO (à antigènes D)			+	+					+				Glucose
IMOVAX RAGE			+										
INFANRIX	+			+					+				
INFANRIX - HIB	+			+					+				Lactose
INFANRIX - IPV	+		+	+					+				
INFANRIX - IPV - HIB	+		+	+					+				Lactose
INFANRIX Hep B	+			+					+				
INFANRIX HEXA	+		+	+					+				Lactose
INFANRIX PENTA	+		+	+									
INFLEXAL V 2007-2008			+		+								
INFLEXAL V 2008-2009			+		+								
INFLEXAL V 2009-2010			+		+								
INFLUENZA A H₁N₁ 2009 MONOVALENT VACCINE		(+)		+						O9			Saccharose
INFLUVAC S 2002-2003		+	+	+		+					+		Saccharose
INFLUVAC S 2007-2008			+	+							+		
INFLUVAC S 2010-2011			+	+							+		
INTANZA ou IDflu 2010-2011			+	+						O9			
INTANZA ou IDflu 2011-2012			+	+						O9			
IXIARO	+												
JE - VAX		+		+									Saccharose
MENACTRA													

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
MENBVAC	+					+							Saccharose
MENCEVAX ACWY								(+)					Lactose
MENINGITEC	+												
MENINGOVAX A+C								(+)					Lactose
MENINVACT	+												Mannitol
MENJUGATE	+												Mannitol
MENVEO													Saccharose
MeNZB	+					+							
<u>MERUVAX II</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>M-M-R II</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>M-M-R VAX</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>M-M-R VAXPRO</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>M-M VAX</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>MONOVAX</u>													Glucose
<u>MORATEN Berna</u>													Lac / Sor
mORCVAX													
<u>M-R VAX II</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
<u>MUMPSVAX</u>			+										Sac /Sor/<u>GMS</u>
MUTAGRIP S 1999-2000		+	+	+						O9			
MVA85A													
NEISVAC - C	+												
OPTAFLU 2007-2008													
<u>OROCHOL</u>													Lac / <u>Asp</u>
PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER				+									Saccharose
PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 GSK		+	+	+		+				O10		+	
PANDEMRIX (H1N1)		+	+	+		+				O10		+	
PANENZA (H1N1)		+	+	+		+				O-9			
PENTACT - HIB	+			+					+				Saccharose
PENTACOQ	+			+					+				Saccharose
PENTAVAC	+		+	+					+				Saccharose
<u>PLUSERIX</u>			+										
PNEUMUNE		+											
PNEUMO 23								+					

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
<u>POLIO SABIN</u> <u>(Thaïlande)</u>			+										
<u>POLIO SABIN</u> <u>(Thaïlande)</u>			+										
PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 Novartis		+	+								+	+	
PREPANDRIX (H5N1)		+	+	+		+				O10		+	
PREVENAR	+												
PREVENAR 13	+												
<u>PRIORIX</u>			+										Lac / Man / Sor
<u>PRIORIX-TETRA</u>			+										Lac / Man / Sor
<u>PROQUAD</u>			+										Sac / Sor / <u>GMS</u>
<u>PROVARIVAX</u>			+										Sac / <u>GMS</u>
QUINTANRIX	+	+		+									Lactose
RABAVERT			+		+								Saccharose
RECOMBIVAX	+	(+)		+			+						
REPEVAX	+			+					+				
REVAXIS	+		+	+					+				
<u>RIMEVAX</u>			+										Lac / Man / Sor
<u>R-O-R VAX</u>			+										Sac / Sor / <u>GMS</u>
<u>ROTATEQ</u>													Saccharose
<u>ROTARIX</u>													Sac / Sor
<u>ROUVAX</u>			+										
<u>RUDIVAX</u>			+										
<u>SABIN</u>			+										Saccharose
SHANCHOL													
SILGARD	+							+					
SPIROLEPT		+		+									
<u>STAMARIL Pasteur</u>													Lac / Sor
SYNFLORIX	+												
TEDIVAX ENFANT	+	+		+									
TEDIVAX pro ADULTO	+	(+)		+									
TETAGRIP 2009-2010			+	+						O9			
TETAGRIP 2010-2011			+	+						O9			
TETAMER	+	+		+									
TETAVAX	+	(+)		+									

<i>Nom du vaccin</i>	<i>Alu Al⁺⁺⁺</i>	<i>Mer Hg</i>	<i>AB</i>	<i>Fo</i>	<i>bP</i>	<i>Dc</i>	<i>Bo</i>	<i>Ph</i>	<i>Pe</i>	<i>O</i>	<i>Ct</i>	<i>Sq</i>	<i>Sucres et édulcorants</i>
TETRACOQ	+			+					+				
TTRACT - HIB	+	+											Saccharose
TETRAVAC	+	+	+	+					+				
TEVAX	+	+		+									
TICOVAC	+		+	+									
TRIAMER	+	+		+									
TRITANRIX HepB	+	+		+									
TRIMOVAX MERIEUX													
TUBERCULINES PPD sec BERNA		+						+					
TWINRIX	+	+	+	+					+				
TYPHERIX								+					
TYPHIM Vi								+					
VACCIN ANTIPOLIO- MYELITIQUE INACTIVE- VPI			+	+					+				
<u>VACCIN BCG SSI</u>													<u>GMS</u>
VACCIN CHOLERIQUE BERNA								+					
VACCIN GRIPPAL PREPANDEMIQUE (H₅N₁)		+	+	+		+				O10			
Vaccin nasal expérimental antivariolique													
VACCIN RABIQUE INACTIVE Merieux hdcv			+		+								
<u>VARILRIX</u>			+										Lac / Man / Sor
VAQTA	+		+	+			+						
VAXIGRIP 2002-2003		+	+	+						O9			
VAXIGRIP 2007-2008			+	+						O9			
VAXIGRIP 2010-2011		(+)	+	+						O9			Saccharose
VAX-SPIRAL	+	+		+									
VIVAXIM	+		+	+					+				
<u>VIVOTIF</u>													Lac, Sac
XRX-001	+				+								Mannitol
<u>YF-VAX</u>													Sorbitol
<u>ZOSTAVAX</u>			+										Sac / <u>GMS</u>

CALENDRIER VACCINAL DE BASE 2011 DES ENFANTS DU LUXEMBOURG

(situation au 1^{ier} janvier 2011)

Age	Vaccinations de base recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène
2 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 1 ^{ière} dose
	pneumocoque : 1 ^{ière} dose
	rotavirus : 1 ^{ière} dose
3 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 2 ^{ième} dose
	rotavirus : 2 ^{ième} dose
4 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib :
	pneumocoque : 2 ^{ième} dose
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole, varicelle : 1 ^{ière} dose
	pneumocoque : 3 ^{ième} dose
13 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 3 ^{ième} dose
	méningocoque C : 1 dose
15 à 23 mois	rougeole, oreillons, rubéole, varicelle : 2 ^{ième} dose
5 à 6 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche
12 ans	papillomavirus humain : 3 doses pour les jeunes filles
15 à 16 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche

Les vaccins repris dans ce calendrier vaccinal sont recommandés mais non obligatoires.

(Voir Biblio 1212)

CALENDRIER VACCINAL DE BASE 2011 DES ENFANTS DE FRANCE

(situation au 1^{er} janvier 2011)

Age	Vaccinations de base recommandées par le Haut Conseil de la santé publique
2 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 1 ^{ère} dose pneumocoque : 1 ^{ère} dose BCG : pour les enfants à risque de tuberculose
3 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib
4 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 2 ^{ème} dose pneumocoque : 2 ^{ème} dose
6 mois	grippe : 1 ^{ère} dose à partir de 6 mois si risque particulier
7 mois	grippe : 2 ^{ème} dose 1 mois après la première dose
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole : 1 ^{ère} dose pneumocoque : 3 ^{ème} dose hépatite A : 1 ^{ère} dose à partir de 12 mois si risque particulier
16 à 18 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 3 ^{ème} dose méningocoque C : 1 dose hépatite A : 2 ^{ème} dose de 6 à 12 mois après la première dose
13 à 24 mois	rougeole, oreillons, rubéole : 2 ^{ème} dose méningocoques A,C,Y,W135 : 1 dose à partir de 2 ans si risque particulier
6 ans	polio, diphtérie, tétanos
11 à 13 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche
14 ans	papillomavirus humain : 3 doses pour les jeunes filles
16 à 18 ans	polio, diphtérie, tétanos

L'obligation vaccinale concerne la diphtérie : 3 doses + 1 rappel
le tétanos : 3 doses + 1 rappel
la poliomyélite : 3 doses + 1 rappel

Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination systématique des nourrissons contre le rotavirus.

(Voir Biblio 1213)

CALENDRIER VACCINAL DE BASE 2011 DES ENFANTS DE BELGIQUE

(situation au 30 juin 2011)

<i>Age</i>	<i>Vaccinations de base recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé</i>	<i>Nom des vaccins conseillés par la Communauté flamande</i>	<i>Nom des vaccins conseillés par la Communauté française</i>
2 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 1 ^{ère} dose	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)
	pneumocoque : 1 ^{ère} dose	PREVENAR	PREVENAR
	rotavirus : 1 ^{ère} dose	<u>ROTARIX</u> ou <u>ROTATEQ</u>	<u>ROTARIX</u> ou <u>ROTATEQ</u>
3 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 2 ^{ème} dose	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)
	rotavirus : 2 ^{ème} dose	<u>ROTARIX</u> ou <u>ROTATEQ</u>	<u>ROTARIX</u> ou <u>ROTATEQ</u>
4 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 3 ^{ème} dose	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)
	pneumocoque : 2 ^{ème} dose	PREVENAR	PREVENAR
	rotavirus : 3 ^{ème} dose si Rotateq	<u>ROTATEQ</u>	<u>ROTATEQ</u>
6 à 12 mois	rougeole, oreillons, rubéole : dose supplémentaire lors de voyages à risque	<u>M-M-R-VAXPRO</u>	<u>PRIORIX</u>
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole : 1 ^{ère} dose	M-M-R-VAXPRO	PRIORIX
	pneumocoque : 3 ^{ème} dose	PREVENAR	PREVENAR
15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B : 4 ^{ème} dose	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)	INFANRIX HEXA (IMOVAX POLIO)
	méningocoque C	NEISVAC C	MENJUGATE
5 à 7 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche : rappel	INFANRIX -IPV (IMOVAX POLIO)	TETRAVAC (IMOVAX POLIO)
10 à 13 ans	rougeole, oreillons, rubéole : 2 ^{ème} dose	M-M-R-VAXPRO	PRIORIX
	papillomavirus humain : 3 doses pour les jeunes filles	GARDASIL	CERVARIX
14 à 16 ans	diphtérie, tétanos, coqueluche	BOOSTRIX	BOOSTRIX ou TEDIVAX PRO ADULTO

Il arrive très souvent que des parents pensent que tous les vaccins conseillés dans le calendrier vaccinal des enfants sont obligatoires, ce qui n'est absolument pas le cas.

La loi belge rend obligatoires uniquement 3 doses de vaccin antipolio avant l'âge de 18 mois, mais le calendrier vaccinal des enfants en préconise 4. Cette situation entretient un état de confusion non seulement chez certains parents de jeunes enfants mais aussi dans certaines administrations communales qui présentent comme obligatoire l'administration de 4 doses de vaccin antipolio avant l'âge de 18 mois.

Les vaccins de ce calendrier vaccinal des enfants sont délivrés gratuitement par les deux communautés sauf les vaccins soulignés, dont le coût est à charge du vacciné.

Dans un avis du 30 juin 2011, le Conseil Supérieur de la Santé préconise de vacciner avec le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) les nourrissons âgés de moins de 12 mois qui se rendent dans un pays à risque épidémique accru de rougeole.

Cet avis concerne donc tout voyage dans un pays tropical, mais aussi tout voyage en Europe, aux Etats-Unis et au Canada. En effet plus de 400 cas de rougeole ont été répertoriés en Belgique au cours du premier semestre 2011, et d'autres pays européens, comme par exemple l'Allemagne, la France et l'Espagne, notent également une recrudescence, en cette année 2011, des cas de rougeole. Outre-Atlantique, les spécialistes s'inquiètent des nombreux cas de rougeole survenant chez des enfants et adolescents correctement vaccinés contre cette maladie avec 2 doses de vaccin MMR (ROR) et ils s'interrogent sur le meilleur moment dans l'enfance pour administrer ces 2 doses de vaccin.

L'immunité conférée par une dose de vaccin ROR, administrée chez des nourrissons en-dessous de 12 mois, est une immunité de courte durée. Cette première dose de vaccin ROR, préconisée dans certains cas, en Belgique, par le Conseil Supérieur de la Santé, devra donc être, chez ces enfants, complétée par les 2 doses de ROR prévues par le calendrier vaccinal à 12 mois et à 12 ans.

Le vaccin contre le papillomavirus fait l'objet de campagnes de vaccination dans les écoles secondaires des deux communautés. La Communauté flamande propose aux jeunes filles le vaccin GARDASIL au cours de leur première année dans le cycle d'enseignement secondaire. La Communauté française propose aux jeunes filles le vaccin CERVARIX au cours de leur seconde année dans le cycle d'enseignement secondaire.

Toutes les jeunes filles donc, dont les parents désirent qu'elles soient vaccinées « contre le cancer du col », peuvent ou pourront être vaccinées gratuitement dans les établissements scolaires.

Il est bon de signaler, comme le rappelle le Folia Pharmacotherapeutica de septembre 2011, que les données cliniques actuelles relatives à l'efficacité des vaccins contre les papillomavirus concernent les lésions précancéreuses et non le cancer du col de l'utérus lui-même, que ces données ont été obtenues chez des jeunes filles et des femmes âgées de plus de 14-15 ans, que, chez les jeunes filles âgées de moins de 14-15 ans, on ne dispose pas de données concernant l'efficacité de ces vaccins pour la prévention d'infections ou de lésions précancéreuses dues aux papillomavirus et, qu'à l'heure actuelle, la durée de protection conférée par ces vaccins n'est pas connue.

(Voir Biblio 1214 - 1216)

CONCLUSION

La théorie à la base de la vaccination est extrêmement séduisante. Mais les vaccins répondent-ils aux attentes que la théorie suscite ?

Nous avons vu que des substances faisant partie des vaccins ou servant à leur fabrication sont, par exemple, cancérigènes, ou susceptibles de l'être. Une substance toxique, dès lors qu'elle se trouve dans un vaccin, perd-elle de sa toxicité ? Devient-elle inoffensive? Quel est son devenir et son impact sur la santé lorsqu'elle est injectée ou ingérée ?

Un vaccin contient souvent plus d'une substance toxique ou pouvant s'avérer telle. La toxicité d'une substance ne dépend pas seulement de sa concentration mais aussi de la présence ou non d'autres substances. Les différentes substances contenues dans un vaccin pourront avoir un effet délétère synergique bien plus grave que la somme des effets néfastes qu'aurait produit séparément chacune de ces substances. L'organisme peut être sensible à un mélange de substances, même faiblement dosées, alors qu'il ne réagirait peut-être pas à chacune de ces substances prises séparément.

La vaccination est un acte médical et doit, à ce titre, être faite sous la responsabilité directe d'un médecin.

Avant de vacciner il convient de mener un interrogatoire sérieux de la personne à vacciner afin de connaître ses antécédents médicaux et allergiques. Il faut aussi, comme le demande la loi, l'informer clairement tant de la fréquence et des dangers de la maladie contre laquelle on veut vacciner que des risques et des limites de la vaccination envisagée.

Les vaccinations, et notamment les vaccinations de routine de l'enfance, ont pour but de faire disparaître des maladies infectieuses et de réduire ainsi la mortalité. N'est-il pas étonnant, alors, de constater que le taux de mortalité infantile, dans nos pays industrialisés, augmente en fonction du nombre de doses vaccinales reçues par les enfants au cours de leur première année ?

Une étude de 2011 faite par Miller et Goldman dans les pays industrialisés met en évidence la relation entre mortalité infantile et nombre de doses vaccinales reçues par les enfants durant leur première année. Ces auteurs ont examiné dans 34 pays, pour l'année 2009, d'une part, le taux de mortalité infantile et, d'autre part, le nombre

de doses vaccinales reçues par les enfants au cours de leur première année. Les pays dont le calendrier vaccinal des enfants comporte le moins de doses vaccinales présentent les taux de mortalité infantile les plus bas. Les pays dont le calendrier vaccinal des enfants comporte le plus de doses vaccinales présentent les taux de mortalité infantile les plus élevés.

L'industrie pharmaceutique propose de plus en plus de vaccins et, régulièrement, de nouveaux vaccins, ou des doses supplémentaires de vaccin, s'ajoutent aux calendriers vaccinaux des enfants. Quelle influence cela aura-t-il à long terme sur la santé de nos populations ?

Les campagnes de vaccination, les obligations vaccinales mais, peut-être surtout, le désir qu'a tout être humain d'être protégé de la maladie, rendent bien difficile de porter sur les vaccinations un jugement éclairé et serein.

Dans une matière aussi complexe et délicate, puisse ce document apporter un peu de clarté.

(Voir Biblio 1217 -1223)

BIBLIOGRAPHIE

1. COOPER P.D.,
« Large-Scale Production of Indefinitely Propagated Cell Lines. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 1 : 63-67.
*Department of Microbiology, John Curtin School of Medical Research,
Australian National University, Canberra, Australia.*
2. DANIELS W.T.,
« Comments on Technology of Production Continuous Cell Lines. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 1 : 71-72
*Process Development Division, Department of the Army, Fort Detrick,
Frederick, Maryland 21701.*
3. HAYFLICK L.,
« Cell Substrates for Human Virus Vaccine Preparation-general
Comments. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 1 : 83-91.
Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, Pennsylvania 19104.
4. PIRT S.J.,
« Tissue Cell Cultivation-General Comments. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 1 : 93-96.
*Department of Microbiology, Queen Elizabeth College, University of London,
Campden Hill, London, W8, England.*
5. EVANS V.J., HANKS J.H.,
« Characteristics of Cell Culture Systems. Primary Cultures, Diploid
Cell Lines and Continuously Propagated Cell Lines-Summary. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 6 : 547-550.
*Laboratory of Biology, Tissue Culture Section, National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland 20014 and Leonard Ward Memorial, The Johns Hopkins
University, Baltimore, Maryland 21205.*
6. DELLEPIANE N., GRIFFITHS E., MILSTIEN J.B.,
« Nouveaux problèmes posés par l'assurance de la qualité des
vaccins. »
Bulletin de l'organisation mondiale de la Santé **2000** Recueil
d'articles N°3, pages 55-62. Réf. : 0337.
Article publié en anglais dans Bull. WHO **2000** ; 78 (2) : 155-162.
*Département Vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la
Santé, 1211 Genève 27, Suisse.*
7. HUEBNER R.J.,
« Documentation and Classification of oncogenic Viruses. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 4 : 319-326.
*Chief, Laboratory of Viral Diseases, National Institute of Allergy and Infectious
Diseases, Bethesda, Maryland 20014.*
8. MELNICK J.L.,
« Latent Viral Infections in Donor Tissues and in Recipients of
Vaccines. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine
Production **1968** Dec. ; 4 : 337-345.
*Department of Virology and Epidemiology, Baylor University College of
Medicine, Houston, Texas 77025.*
9. PEDEN K., SHENG L., PAL A., LEWIS A.,
« Biological activity of residual cell-substrate DNA. »
Dev.Biol. (Basel) **2006** ; 123 : 45-53 ; discussion 55-73.
Division of Viral Products, OVR, CBER, FDA, Bethesda, MD 20892, USA.
10. RING J., SEIFERT J., LOB G., BRENDEL W.,
[«Immunological studies in patients with clinical human albumin
incompatibility. »] [Article in German]
Langenbecks Arch.Chir. **1975** ; Suppl. : 411-415.
11. LITTENBERG R.L.,
«Anaphylactoid reaction to human albumin microspheres.»
J.Nucl.Med. **1975** Mar. ; 16 (3) : 236-237.
Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii.
12. QUAST U., WELGE-LUSSEN U., SEDLACEK H.H.,
«Adverse reactions in connection with albumin and other plasma
substitutes.»
Dev.Biol.Stand. **1980** ; 48 : 131-142.
13. SCHRODER D., SEIFERT J., MANGELSEN P.,
[«Differences in the quality of human albumin solutions for clinical
use.»] [Article in German]
Fortschr.Med. **1984** May 24 ; 102 (20) : 557-561.
14. TURNER P.J., YOUNG I.F., MARLEY P.B., HERRINGTON R.W.,
SCHIFF P.,
«Albumin solutions--their production and quality control.»
Dev.Biol.Stand. **1987** ; 67 : 119-127.
15. LEACH S.R.,
« Cardiovascular collapse following infusion of 5 % albumin. »
AANAJ. **1991** Dec. ; 59 (6) : 592-594.
16. GALES B.J., ERSTAD B.L.,
«Adverse reactions to human serum albumin.»
Ann.Pharmacother. **1993** Jan. ; 27 (1) : 87-94.
*Southwestern Oklahoma State University, Baptist Medical Center,
Oklahoma City.*
17. LAXENAIRE M.C., CHARPENTIER C., FELDMAN L.,
« Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma :
incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective
multicentrique française. »
Ann.Fr.Anesth.Reanim. **1994** ; 13 (3) : 301-310.
Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU de Nancy.
18. KOBAYASHI K., NAKAMURA N., SUMI A., OHMURA T.,
YOKOYAMA K.,
«The development of recombinant human serum albumin.»
Ther.Apher. **1998** Nov. ; 2 (4) : 257-262.
*Osaka Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Hirakata,
Japan.*
19. JORGENSEN V.R., ROSTED P.,
[«Human albumin, a possible way of transmission of prion disease. »]
[Article in Danish]
Ugeskr.Laeger. **2001** Aug. 20 ; 163 (34) : 4598 ; discussion
4598-4599.
Weston Park Hospital, Sheffield Universitet.
20. CHUANG V.T., OTAGIRI M.,
«Recombinant human serum albumin. »
Drugs Today (Barc.) **2007** Aug. ; 43 (8) : 547-561.
*School of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Sciences, University of
Auckland, Auckland, New Zealand.*
21. KASAHARA A., KITA K., TOMITA E., TOYOTA J., IMAI Y.,
KUMADA H.,
«Repeated administration of recombinant human serum albumin
caused no serious allergic reactions in patients with liver cirrhosis : a
multicenter clinical study.»
J.Gastroenterol. **2008** ; 43 (6) : 464-472. Epub 2008 Jul 4.
*Department of General Medicine, Osaka University Graduate School of
Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan..»*
22. PETERSEN R.A., VOLLESTAD L.A., FLODMARK L.E., POLEO
A.B.,
« Effects of aqueous aluminium on four fish ectoparasites. »
Sci.Total Environ. **2006** Oct 1 ; 369 (1-3) 129-138. Epub 2006
Aug 14.
*Department of biology, University of Oslo, PO Box 1066, Blindern, N-0316,
Oslo, Norway.*
23. TJALVE H., HENRIKSSON J.,
« Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. »
Neurotoxicology **1999** Apr-Jun ; 20 (2-3) : 181-195.
*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine,
Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.*
24. RIFAT S.L., EASTWOOD M.R., McLACHLAN D.R., COREY P.N.,
« Effect of exposure of miners to aluminium powder. »
Lancet **1990** Nov 10 ; 336 (8724) : 1162-1165.
Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada.
25. HE S.C., QIAO N., SHENG W.,
« Neurobehavioral, autonomic nervous function and lymphocyte
subsets among aluminum electrolytic workers. »
Int.J.Immunopathol.Pharmacol. **2003** May-Aug ; 16 (2) : 139-144.
*Department of Occupational and Environment Health, Peking University, Health
Science Center, Beijing, P.R. China.*
26. LARSSON B., KARLSSON J.E., NIELSEN J.,
« Respiratory and ocular symptoms in workers exposed to potassium
aluminium-tetrafluoride soldering flux. »
Int.Arch.Occup.Environ.Health **2007** Jul ; 80 (7) : 627-633. Epub
2007 Feb 17.
*Department of Rehabilitation Medicine, INR, Faculty of Health Sciences, 581
85, Linköping, Sweden.*
27. CAI H.R., CAO M., MENG F.Q., WEI J.Y.,
« Pulmonary sarcoïd-like granulomatosis induced by aluminum dust :
report of a case and literature review. »
Chin.Med.J. (Engl.) **2007** Sep 5 ; 120 (17) : 1556-1560.
*Department of Pulmonary Medicine, Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing
University School of Medicine, Nanjing 21008, China.*
28. MEYER-BARON M., SCHAPER M., KNAPP G., VAN THRIEL C.,

- « Occupational aluminum exposure : evidence in support of its neurobehavioral impact. »
Neurotoxicology **2007** Nov ; 28 (6) : 1068-1078. Epub 2007 Jul 7.
Leibnitz Research Centre for Working Environment and Human Factors, Ardeystrasse 67, 44139 Dortmund, Germany.
29. BRAYDICH-STOLLE L.K., SPESHOCK J.L., CASTLE A., SMITH M., MURDOCK R.C., HUSSAIN S.M.,
 « Nanosized aluminum altered immune function; »
ACS Nano **2010** Jul 27 ; 4 (7) : 3661-3670.
Applied Biotechnology Branch, Human Effectiveness Directorate, Air Force Research Laboratory, Wright-Patterson AFB, Ohio, USA.
30. SOLTANINEJAD K., FARYADI M., SARDARI F.,
 « Acute pesticide poisoning related deaths in Tehran during the period 2003-2004. »
J.Forensic.Leg.Med. **2007** Aug ; 14 (6) : 352-354. Epub 2007 Mar 26.
Forensic Toxicology Laboratory, Legal Medicine Organization, Tehran, Iran.
31. LEMOINE T.J., SCHOOLMAN K., JACKMAN G., VERNON D.D.,
 « Unintentional fatal phosphine gas poisoning of a family. »
Pediatr. Emerg. Care **2011** Sep ; 27 (9) : 869-871.
From the Divisions of Pediatric Critical Care Medicine and Pediatric Emergency Medicine, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City, UT.
32. DARBRE P.D.,
 « Underarm cosmetics and breast cancer. »
J.Appl.Toxicol. **2003** Mar-Apr ; 23 (2) : 89-95.
Division of Cell and Molecular Biology, School of Animal and Microbial Sciences, University of reading, PO Box 228, Whiteknights, Reading RG6 6AJ, UK.
33. McGRATH K.G.,
 « An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants / deodorants and underarm shaving. »
Eur.J.Cancer Prev. **2003** Dec ; 12 (6) : 479-485.
Department of Medicine, Saint Joseph Hospital-Resurrection Health Care, Mail Box 285, 2900 N Lake Shore Drive, Chicago, IL 60657, USA.
34. DARBRE P.D.,
 «Aluminium, antiperspirants and breast cancer. »
J.Inorg.Biochem. **2005** Sep ; 99 (9) : 1912-1919.
Division of Cell and Molecular Biology, School of Animal and Microbial Sciences, University of reading, PO Box 228, Whiteknights, Reading RG6 6AJ, UK.
35. SANTE CANADA, Sous-comité provincial sur l'eau potable,
 « L'aluminium dans l'eau potable. »
 Document pour consultation publique. Décembre **1996**.
36. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
 « Guidelines for Drinking-Water Quality, 2nd edition, Addendum to volume 1-Recommendations. »
 WHO, Geneva, **1998**. ISBN 9241545143.
37. DARTIGUES J.F., GAGNON M., BARBERGER-GAREAU P., LETENNEUR L., COMMENGES D., SAUVEL C., MICHEL P., SALAMON R.,
 « The Paquid epidemiological program on brain ageing. »
Neuroepidemiology **1992** ; 11 Suppl 1 : 14-18.
INSERM U330, Université de Bordeaux II, France.
38. McLACHLAN D.R., BERGERON C., SMITH J.E., BOOMER D., RIFAT S.L.,
 « Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. »
Neurology **1996** Feb ; 46 (2) : 401-405.
Department of Physiology and Medicine, University of Toronto, ON, Canada.
39. RONDEAU V., COMMENGES D., JACQMIN-GADDA H., DARTIGUES J.F.,
 « Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease : a 8-year follow-up study. »
Am.J.Epidemiol. **2000** Jul 1 ; 152 (1) : 59-66.
INSERM U330, Université de Bordeaux II, France.
40. SUGDEN J.K., SWEET N.C.,
 « A study of the leaching of aluminium ions from drink containers. »
Pharm.Acta Helv. **1989** ; 64 (5-6) : 130-132.
41. SERUGA M., GRGIC J., MANDIC M.,
 « Aluminium contents of soft drinks from aluminium cans. »
Z.Lebensm.Unters.Forsch. **1994** Apr ; 198 (4) : 313-316.
Faculty of Food Technology, University of Osijek, Croatia.
42. SERUGA M., HASENAY D.,
 « Corrosion of aluminium in soft drinks. »
Z.Lebensm.Unters.Forsch. **1996** Apr ; 202 (4) : 308-312.
Faculty of Food Technology, University of Osijek, Croatia.
43. ABERCROMBIE D.E., FOWLER R.C.,
 « Possible aluminum content of canned drinks. »
Toxicol.Ind.Health **1997** Sep-Oct ; 13 (5) : 649-654.
Foundation for Advanced Research in the Medical Sciences, Easton, Maryland 21601-7728, USA.
44. Al-ASHMAWY M.A.,
 « Prevalence and public health significance of aluminum residues in milk and some dairy products. »
J.Food Sci. **2011** Apr ; 76 (3) : T 73-76. doi : 10.1111/j.1750-3841.2011.02064.x. Epub 2011 Mar 16.
Department of Food Hygiene and Control, Faculty of Veterinary Medicine, Mansoura University, Mansoura 35516, Egypt.
45. SEDMAN A.B., KLEIN G.L., MERRITT R.J., MILLER N.L., WEBER K.O., GILL W.L., ANAND H., ALFREY A.C.,
 « Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. »
N.Engl.J.Med. **1985** May 23 ; 312 (21) : 1337-1343.
46. SEDMAN A.,
 « Aluminum toxicity in childhood. »
Pediatr.Nephrol. **1992** Jul ; 6 (4) : 383-393.
Department of Pediatrics, University of Michigan Medical center, Ann Arbor 48109-0297.
47. BISHOP N.J., MORLEY R., DAY J.P., LUCAS A.,
 « Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. »
N.Engl.J.Med. **1997** May 29 ; 336 (22) : 1557-1561.
Medical Research Council (MRC) Dunn Nutrition Unit, Cambridge, UK.
48. ADVENIER E., LANDRY C., COLOMB V., COGNON C., PRADEAU D., FLORENT M., GOULET O., RICOUR C., CORRIOL O.,
 « Aluminum contamination of parenteral nutrition and aluminum loading in children on long-term parenteral nutrition. »
J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. **2003** Apr ; 36 (4) : 448-453.
Service de Pharmacie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
49. POOLE R.L., HINTZ S.R., MACKENZIE N.I., KERNER J.A.Jr.,
 « Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition : meeting the new FDA regulation; »
JPEN J.Parenter.Enteral.Nutr. **2008** May-Jun ; 32 (3) : 242-246.
Pharmacy Department, Lucile Packard Children's Hospital at Stanford, CA 94087, USA.
50. FEWTRELL M.S., EDMONDS C.J., ISAACS E., BISHOP N.J., LUCAS A.,
 « Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants and later health outcomes during childhood and adolescence. »
Proc.Nutr.Soc. **2011** Aug ; 70 (3) : 299-304.
Childhood Nutrition Research Centre, UCL Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK.
51. VIEZELIENE D., SADAUSKIENE I., VANSEVICIENE N., SIMONYTE S., STAPULIONIS R., IVANOVAS L.,
 « Effects of aluminum ions on the mouse protein synthesis in vivo and in vitro. » [Article in Lithuanian]
Medicina (Kaunas) **2002** ; 38 (7) : 738-743.
Kauno medicinos universiteto Biomedicininu tyrimu institutas, Eiveniu 4, 3007 Kaunas.
52. KAYE M.,
 « Bone marrow aluminium storage in renal failure. »
J.Clin.Pathol. **1983** Nov ; 36 (11) : 1288-1291.
From the Division of Nephrology, The Montreal General Hospital, 1650 Cedar Avenue, Montreal, Quebec H3G 1A4, Canada.
53. OTT S.M.,
 « Aluminum accumulation in individuals with normal renal function. »
Am.J.Kidney Dis. **1985** Nov ; 6 (5) : 297-301.
54. ANDRESS D.L., KOPP J.B., MALONEY N.A., COBURN J.W., SHERRARD D.J.,
 « Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. »
N.Engl.J.Med. **1987** Feb 5 ; 316 (6) : 292-296.
55. MLADENOVIC J.,
 « Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. »
J.Clin.Invest. **1998** Jun ; 81 (6) : 1661-1665.
Department of Medicine, Veterans Administration Medical Center, Minneapolis, Minnesota.
56. MAHIEU S., DEL CARMEN CONTINI M., GONZALEZ M., MILLEN N., ELIAS M.M.,
 « Aluminum toxicity. Hematological effects. »
Toxicol.Lett. **2000** Jan 5 ; 111 (3) : 235-242.
Catedra de Fisiologia Humana, Facultad de Bioquímica y de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Ciudad Universitaria, Santa Fe, Argentina.

57. VITTORI D., GARBOSSA G., LAFOURCADE C., PEREZ G., NESSE A.,
« Human erythroid cells affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. »
Biochim.Biophys.Acta **2002** Feb 1 ; 1558 (2) : 142-150.
Laboratorio de Analisis Biologicos, Departamento de Quimica Biologica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellon II, Piso 4, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina.
58. OSINSKA E., KANONIUK D., KUSIAK A.,
« Aluminum hemotoxicity mechanisms. »
Ann.Univ.Mariae Curie Sklodowska [Med.] **2004** ; 59 (1) : 411-416.
Institute of rural Medicine, Lublin.
59. SUWALSKY M., NORRIS B., VILLENA F., CUEVAS F., SOTOMAYOR P., ZATTA P.,
« Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes. »
Food Chem.Toxicol. **2004** Jun ; 42 (6) : 925-933.
Faculty of Chemical Sciences, University of Concepcion, Casilla 160-C, Concepcion, Chile.
60. BAZZONI G.B., BOLLINI A.N., HERNANDEZ G.N., CONTINI MDL C., CHIAROTTO M.M., RASIA M.L.,
« In vitro effect of aluminium upon the physical properties of the erythrocyte membrane. »
J.Inorg.Biochem. **2005** Mar ; 99 (3) : 822-827. Epub 2005 Jan 26.
Catedra de Fisica Biologica, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Nacional de Rosario, 3100, 2000 Rosario, Republica Argentina.
61. HERNANDEZ G., BOLLINI A., HUARTE M., BAZZONI G., PIEHL L., CHIAROTTO M., RUBIN DE CELIS E., RASIA M.,
« In vitro effect of aluminium upon erythrocyte membrane properties; »
Clin.Hemorheol.Microcirc. **2008** ; 40 (3) : 191-205.
Catedra de Fisica Biologica, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Nacional de Rosario, 3100, 2000 Rosario, Republica Argentina.
62. KHAN H., KHAN M.F., JAN S.U., ULLAH N.,
« Effect of aluminium metal on glutathione (GSH) level in plasma and cytosolic fraction of human blood. »
Pak.J.Pharm.Sci. **2011** Jan ; 24 (1) : 13-18.
Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gomal University, D.I. Khan, Pakistan.
63. MAILLOUX R.J., LEMIRE J., APPANNA V.D.,
« Hepatic response to aluminum toxicity : Dyslipidemia and liver diseases. »
Exp.Cell Res. **2011** Oct 1 ; 317 (16) : 2231-2238. Epub 2011 Jul 20.
64. SUAREZ-FERNANDEZ M.B., SOLDADO A.B., SANZ-MEDEL A., VEGA J.A., NOVELLI A., FERNANDEZ-SANCHEZ M.T.,
« Aluminum-induced degeneration of astrocytes occurs via apoptosis and results in neuronal death; »
Brain Res. **1999** Jul 24 ; 835 (2) : 125-136.
Department of Biochemistry and molecular biology, Faculty of Medicine, University of Oviedo, 33071, Oviedo, Spain.
65. STRUYS-PONSAR C., GUILLARD O., VAN DEN BOSCH DE AGUILAR P.,
« Effects of aluminum exposure on glutamate metabolism : a possible explanation for its toxicity. »
Exp.Neurol. **2000** May ; 163 (1) 157-164.
Laboratoire de Biologie Cellulaire, Bâtiment Carnoy, 5 place Croix du sud, louvain-la-Neuve, B-1348, Belgium.
66. FU H.J., HU Q.S., LIN Z.N., REN T.L., SONG H., CAI C.K., DONG S.Z.,
« Aluminum-induced apoptosis in cultured cortical neurons and its effect on SAPK/JNK signal transduction pathway. »
Brain Res. **2003** Aug 1 ; 980 (1) : 11-23.
Department of Preventive Medicine, School of Public health, Sun Yat-Sen University (Northern Campus), 74 Zhongshan Road 2, Guangzhou 510080, China.
67. TUNEVA J., CHITTUR S., BOLDYREV A.A., BIRMAN I., CARPENTIER D.O.,
« Cerebellar granule cell death induced by aluminum. »
Neurotox.Res. **2006** Jun ; 9 (4) : 297-304.
Institute for Health and the Environment, University at Albany, SUNY, Rensselaer, NY 12144, USA.
68. AREMU D.A., MESHITSUKA S.,
« Some aspects of astroglial functions and aluminum implications for neurodegeneration. »
Brain Res.Rev. **2006** Aug 30 ; 52 (1) : 193-200./ Epub 2006 Mar 10.
Division of Medical Environmentology, Department of Social Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Tottori University, Yonago 683-8503, Japan.
69. AREMU D.A., MESHITSUKA S.,
« Accumulation of aluminum by primary cultured astrocytes from aluminum amino acid complex and its apoptotic effect. »
Brain Res. **2005** Jan 21 ; 1031 (2) 284-296.
Division of Integrative Bioscience, Department of Biomedical Science, Graduate School of Medical Sciences, Tottori University, Yonago 683-8503, Japan.
70. SHIMIZU H., MORI T., KOYAMA M., SEKIYA M., OOAMI H.,
[« A correlative study of the aluminum content and aging changes of the brain in non-demented elderly subjects. »] [Article in Japanese]
Nippon Ronen Igakkai Zasshi **1994** Dec ; 31 (12) : 950-960.
Division of Pathology, Nippon Medical School.
71. ARMSTRONG R.A., WINPER S.J., BLAIR J.A.,
« Hypothesis : is Alzheimer's disease a metal-induced immune disorder ? »
Neurodegeneration **1995** Mar ; 4 (1) : 107-111.
Aston University, Birmingham.
72. DELONCLE R., HUGUET F., FERNANDEZ B., QUELLARD N., BABIN P., GUILLARD O.,
« Ultrastructural study of rat hippocampus after chronic administration of aluminum L-glutamate : an acceleration of the aging process. »
Exp.Gerontol. **2001** Feb ; 36 (2) : 231-244.
Center for Study and Research on Xenobiotics, UPRES EA 1223, Poitiers University Hospital, 34, rue du Jardin des Plantes, BP 199, 86005 Cedex, Poitiers, France.
73. LUKIW W.J., PERCY M.E., KRUCK T.P.,
« Nanomolar aluminum induces pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture; »
J.Inorg.Biochem. **2005** Sep ; 99 (9) : 1895-1898.
Neuroscience Center of Excellence and Department of Ophthalmology, Louisiana State University Health Sciences Center, 2020 Gravier Street, Suite 8B8, New Orleans, LA 70112-2272, USA.
74. WU Z., DU Y., XUE H., WU Y., ZHOU B.,
« Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. »
Neurobiol.Aging **2011** Jul 29. [Epub ahead of print]
State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China.
75. TRIPATHI S., MAHDI A.A., HASAN M., MITRA K., MAHDI F.,
« Protective potential of Bacopa monniera (Brahmi) extract on aluminum induced cerebellar toxicity and associated neuromuscular status in aged rats. »
Cell.Mol.Biol. (Noisy-le-grand) **2011** Feb 12 ; 57 (1) : 3-15.
Chhatrapati Shahuji Maharaj Medical University, Department of Biochemistry, Lucknow, India.
76. KAWAHARA M., KATO-NEGISHI M.,
« Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease : The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. »
Int.J.Alzheimers Dis. **2011** Mar 8 ; 2011 : 276393.
Department of Analytical Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare, 1714-1 Yoshino-cho, Nobeoka-shi, Miyazaki 882-8508, Japan.
77. LEMIRE J., MAILLOUX R., DARWICH R., AUGER C., APPANNA V.D.,
« The disruption of L-carnitine metabolism by aluminum toxicity and oxidative stress promotes dyslipidemia in human astrocytic and hepatic cells. »
Toxicol.Lett. **2011** Jun 24 ; 203 (3) : 219-226. Epub 2011 Mar 23.
Department of Chemistry and Biochemistry, Laurentian University, Sudbury, Ontario P3E2C6, Canada.
78. LIMA P.D., LEITE D.S., VASCONCELLOS M.C., CAVALCANTI B.C., SANTOS R.A., COSTA-LOTUFO L.V., PESSOA C., MORAES M.O., BURBANO R.R.,
« Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. »
Food Chem.Toxicol. **2007** Jul ; 45 (7) : 1154-1159. Epub 2007 Jan 11.
Human Cytogenetics laboratory, Department of Biology, Center for biological Sciences, Federal University of Para, Belem/PA, Brazil.
79. MOHAN MURALI ACHARY V., JENA S., PANDA K.K., PANDA B.B.,
« Aluminium induced oxidative stress and DNA damage in root cells of Allium cepa L. »
Ecotoxicol.Environ.Saf. **2008** Jun ; 70 (2) : 300-310. Epub 2007 Dec 18.
Molecular Biology and Tissue Culture Laboratory, Department of Botany, Berhampur University, Berhampur 760007, India.
80. YI M., YI H., LI H., WU L.,

- « Aluminum induces chromosome aberrations , micronuclei, and cell cycle dysfunction in root cells of Vicia Faba. »
Environ.Toxicol. **2010 Apr** ; **25 (2)** : 124-129.
School of Life Science and Technology, Shanxi University, Taiyuan 030006, China.
81. GARCIA-MEDINA S., RAZO-ESTRADA C., GALAR-MARTINEZ M., CORTEZ-BARBERENA E., GOMEZ-OLIVAN L.M., ALVAREZ-GONZALEZ I., MADRIGAL-BUJAJIDAR E.,
 « Genotoxic and cytotoxic effects induced by aluminum in the lymphocytes of the common carp (*Cyprinus carpio*). »
Comp.Biochem.Physiol.C.Toxicol.Pharmacol. **2011 Jan** ; **153 (1)** : 113-118. Epub 2010 Sep 29.
Laboratorio de Toxicología Acuática, Escuela nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Mexico.
82. THIERRY-CARSTENSEN B., STELLFELD M.,
 « Itching nodules and hypersensitivity to aluminium after the use of adsorbed vaccines from SSI. »
Vaccine **2004** may 7 ; **22 (15-16)** : 1845.
Medical Department, Statens Institut, 5 Artillerivej, DK-2300 Copenhagen S., Denmark.
83. FREDERIKSEN M.S., TOFTE H.,
 « Immunisation with aluminium-containing vaccine of a child with itching nodule following previous vaccination. »
Vaccine **2004** Nov 15 ; **23 (1)** : 1-2.
Medical Department, Statens Serum Institute, Artillerivej 5, DK 2300 Copenhagen S., Denmark.
84. TROLLFORS B., BERGFORS E., INEROT A.,
 « Vaccine related itching nodules and hypersensitivity to aluminium. »
Vaccine **2005** jan 11 ; **23 (8)** : 975-976.
Department of Paediatrics, Sahlgrenska University, Hospital-East, S-41685 Goteborg, Sweden.
85. BERGFORS E., BJORKELUND C., TROLLFORS B.,
 « Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines. »
Eur.J.Pediatr. **2005** Nov ; **164 (11)** : 691-697. Epub 2005 Jul 26.
Department of Primary health Care, Goteborg University, Box 454, 40530 Gothenburg, Sweden.
86. MAUBEC E., PINQUIER L., VIGUIER M., CAUX F., AMSLER E., ARACTINGI S., CHAFI H., JANIN A., CAYUELA J.M., DUBERTRET L., AUTHIER F.J., CACHELEZ H.,
 « Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. »
J.Am.Acad.Dermatol. **2005** Apr ; **52 (4)** : 623-629.
Institut de Recherche sur la Peau, Université Paris 7, Paris, France.
87. LEHMAN H.K., FADEN H.S., FANG Y.V., BALLOW M.,
 « A case of recurrent sterile abscesses following vaccination : delayed hypersensitivity to aluminum. »
J.Pediatr. **2008** Jan ; **152 (1)** : 133-135.
Division of Allergy/Immunology, University of Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Women and Children's Hospital of Buffalo, NY 14222, USA.
88. GHERARDI R.K., COQUET M., CHERIN P., AUTHIER F.J., LAFORET P., BELEC L., FIGARELLA-BRANGER D., MUSSINI J.M., PELLISSIER J.F., FARDEAU M.,
 « Macrophagic myofasciitis : an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). »
Lancet **1998** Aug 1 ; **352 (9125)** : 347-352.
Université Paris XII-Val de Marne, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, Creteil, France.
89. GHERARDI R.K., CHERIN P.,
 « Une nouvelle maladie musculaire : la myofasciite à macrophages. »
Médecine/Sciences **1998** Nov.; **14 (11)** : 1272.
90. CHERIN P., LAFORET P., GHERARDI R.K., AUTHIER F.J., COQUET M., MAISONOBE T., MUSSINI J.M., PELLISSIER J.F., HERSON S., et le Groupe d'Etudes et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association française contre les myopathies (AFM) ,
 « La myofasciite à macrophages : description, hypothèses étiopathogéniques. »
Rev.Med.Int. **1999** Jun ; **20 (6)** 483-489.
Service de Médecine Interne I, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651, Paris cedex 13, France.
91. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
 « Sécurité des vaccins : Myofasciite à macrophages et vaccins contenant de l'aluminium. »
Rel.Epidémiol.Hebd. **15 Octobre 1999** ; **74 (41)** : 337-340.
92. CHERIN P., LAFORET P., GHERARDI R.K., AUTHIER F.J., MAISONOBE T., COQUET M., MUSSINI J.M., PELLISSIER J.F., EYMARD B., HERSON S. et le Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD),
 « La myofasciite à macrophages. »
Presse Med. **2000** Feb 5 ; **29 (4)** : 203-208.
Service de Médecine interne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.
93. CHERIN P., GHERARDI R.K.,
 « Macrophagic myofasciitis. »
Curr.Rheumatol.Rep. **2000** Jun ; **2 (3)** : 196-200.
Service de Médecine Interne, CHU Pitié-Salpêtrière, 47 Bd de l'hôpital, 75013 Paris, France.
94. GHERARDI R.K., COQUET M., CHERIN P., BELEC L., MORETTO P., DREYFUS P.A., PELLISSIER J.F., CHARIOT P., AUTHIER F.J.,
 « Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. »
Brain **2001** Sep ; **124 (Pt 9)** : 1821-1831.
Equipe mixte INSERM E 0011/Université Paris XII, France.
95. AUTHIER F.J., CHERIN P., CREANGE A., BONOTTE B., FERRER X., ABDELMOUMNI A., RANOUX D., PELLETIER J., FIGARELLA-BRANGER D., GRANEL B., MAISONOBE T., COQUET M., DEGOS J.D., GHERARDI R.K.,
 « Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. »
Brain **2001** May ; **124 (Pt 5)** : 974-983.
Groupe d'Etudes et de Recherches sur le Muscle et le Nerf (GERMEN, EA Université Paris XII-Val de Marne), Faculté de Médecine de Créteil, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil, France.
96. GUISS S., PELLISSIER J.F., NICOLI F., REVIRON D., MATTEI J.P., GHERARDI R.K., PELLETIER J., KAPLANSKI G., FIGARELLA-BRANGER D., ROUDIER J.,
 « HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. »
Arthritis Rheum. **2002** Sep. ; **46 (9)** : 2535-2537.
Hôpital de la Conception, Marseille, France.
97. FISHER D., REIMANN J., SCHRODER R.,
 « Makrophagische Myofasciitis. Eine Impfungs-assoziierte entzündliche Muskelerkrankung. »
Dtsch.Med.Wochenschr. **2003** Oct 31 ; **128 (44)** : 2305-2308.
Neurologische Klinik und Poliklinik, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
98. GHERARDI R.K., AUTHIER F.J.,
 « Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis ; a recently identified condition. »
Immunol.Allergy Clin.North Am. **2003** Nov ; **23 (4)** : 699-712.
Muscle and Nerve Group, Henri Mondor University Hospital, Creteil, France.
99. BORNEMANN A., BOHL J., SCHNEIDER H.M., GOEBEL H.H., SCHMIDT P.F., GHERARDI R.K.,
 « July 2003 : 62 year-old female with progressive muscular weakness. »
Brain Pathol. **2004** Jan ; **14 (1)** : 109-110, 115.
Institute of Brain Research, Eberhard-Karls University, Tübingen, Germany.
100. SHINGDE M., HUGHES J., BOADLE R., WILLS E.J., PAMPHLETT R.,
 « Macrophagic myofasciitis associated with vaccine-derived aluminium. »
Med.J.Aust. **2005** Aug 1 ; **183 (3)** : 145-146.
University of Sydney, Sydney, NSW.
101. LACSON A.G., D'CRUZ C.A., GILBERT-BARNES E., SHARER L., JACINTHO S., CUENCA R.,
 « Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children : relationship to macrophagic myofasciitis. »
Pediatr.Dev.Pathol. **2002** Mar-Apr. ; **5 (2)** : 151-158.
Departments of Pediatrics and Pathology, University of South Florida at All Children's Hospital, 801 Sixth Street South 7020, St Petersburg, FL 33731, USA.
102. DI MUZIO A., CAPASSO M., VERROTTI A., TROTTA D., LUPO S., PAPPALÉPORE N., MANZOLI C., CHIARELLI F., UNCINI A.,
 « Macrophagic myofasciitis : an infantile italian case. »
Neuromuscul.Disord. **2004** Feb. ; **14 (2)** : 175-177.
Center for Neuromuscular Diseases, University 'G.d'Annunzio', Chieti, Italy.
103. RIVAS E., GOMEZ-ARNAIZ M., RICOY J.R., MATEOS F., SIMON R., GARCIA-PENAS J.J., GARCIA-SILVA M.T., MARTIN E., VAZQUEZ M., FERREIRO A., CABELLO A.,
 « Macrophagic myofasciitis in childhood : a controversial entity. »
Pediatr.Neurol. **2005** Nov. ; **33 (5)** : 350-356.
Department of Pathology, Neuropathology Section, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

104. NEVO Y., KUTAI M., JOSSIPHOV J., LIVNE A., NEEMAN Z., ARAB T., POPOVITZ-BIRO R., ATSMON J., SHAPIRA Y., SOFFER D.,
« Childhood macrophagic myofasciitis-consanguinity and clinicopathological features. »
Neuromuscul.Disord. **2004** Apr ; 14 (4) : 246-252.
The Institute for Child Development and Pediatric Neurology Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Beit Habriut Strauss, 14 Balfour Street, Tel Aviv 65211, Israël.
105. GRUIS K.L., TEENER J.W., BLAIVAS M.,
« Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. »
Clin.Neuropathol. **2006** Jul-Aug ; 25 (4) : 172-179.
Department of Neurology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA.
106. HOTOPF M., DAVID A., HULL L., UNWIN C., WESSELY S.,
« Role of vaccinations as risk factors for ill death in veterans of the Gulf war : cross sectional study. »
BMJ **2000** May 20 ; 320 (7246) : 1363-1367.
Gulf War Research Unit, Guy's, King's College, and St Thomas's School of Medicine, King's College London, London SE5 8AZ.
107. GHERARDI R.K.,
« Myofasciite à macrophages et hydroxyde d'aluminium : vers la définition d'un syndrome des adjuvants. »
Rev.Neurol. (Paris) **2003** Feb. ; 159 (2) : 162-164.
Groupe Nerf-Muscle, Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.
108. PETRIK M.S., WONG M.C., TABATA R.C., GARRY R.F., SHAW C.A.,
« Aluminum adjuvant linked to gulf war illness induces motor neuron death in mice. »
Neuromolecular Med. **2007** ; 9 (1) : 83-100.
109. SHOENFELD Y., AGMON-LEVIN N.,
« 'ASIA' – autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants. »
J.Autoimmun. **2011** Feb ; 36 (1) : 4-8. Epub 2010 Aug 13.
The Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B' Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel.
110. MARTIN R.B.,
« Citrate binding of Al³⁺ and Fe³⁺. »
J.Inorg.Biochem. **1986** Oct-Nov ; 28 (2-3) : 181-187.
111. MARTIN R.B., SAVORY J., BROWN S., BERTHOLF R.L., WILLS M.R.,
« Transferrin binding of Al³⁺ and Fe³⁺. »
Clin.Chem. **1987** Mar ; 33 (3) : 405-407.
112. FATEMI S.J.A., KADIR F.H.A., MOORE G.R.,
« Aluminum transport in blood serum. »
Biochem.J. **1991** Dec 1 ; 280 (Pt 2) : 527-532.
Centre for Metalloprotein Spectroscopy and Biology, School of Chemical Sciences, University of east Anglia, Norwich, U.K.
113. YOKEL R.A.,
« Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. »
Environ.Health Perspect. **2002** Oct ; 110 Suppl 5 : 699-704.
College of Pharmacy and Graduate Center for Toxicology, University of Kentucky Medical Center, Pharmacy Building, Rose Street, Lexington, KY 40536-0082, USA.
114. YOKEL R.A.,
« Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. »
J.Alzheimers Dis. **2006** Nov ; 10 (2-3) : 223-253.
College of Pharmacy and Graduate Center for Toxicology, University of Kentucky Medical Center, Lexington, KY 40536-0082, USA.
115. BANKS W.A., KASTIN A.J.,
« Aluminum alters the permeability of the blood-brain barrier to some non-peptides. »
Neuropharmacology **1985** May ; 24 (5) : 407-412.
116. BANKS W.A., KASTIN A.J., FASOLD M.B.,
« Differential effect of aluminum on the blood-brain barrier transport of peptides, technetium and albumin. »
J.Pharmacol.Exp.Ther. **1988** Feb. ; 244 (2) : 579-585.
Veterans Administration Medical Center, New Orleans, Louisiana.
117. DELONCLE R., GUILLARD O., HUGUET F., CLANET F.,
« Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum-glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. »
Biol.Trace Elem.Res. **1995** Jan-Mar ; 47 (1-3) : 227-233.
Laboratoire de Chimie Bio-Inorganique, Faculté de Pharmacie, Tours, France.
118. LIU X., LIU L.B., XUE Y.X.,
[« Effects of aluminum on the integrity of blood-brain barrier in juvenile rats. »] [Article in Chinese]
Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi **2008** Jan ; 42 (1) : 12-15.
Department of Neurobiology, Basic Medical college, China Medical University, Shenyang 110001, China.
119. SONG Y., XUE Y., LIU X., WANG P., LIU L.,
« Effects of acute exposure to aluminum on blood-brain barrier and the protection of zinc. »
Neurosci.Lett. **2008** Nov 7 ; 445 (1) : 42-46. Epub 2008 Sep 3.
Department of Experimental Center of the Functional Subjects, College of Basic Medicine, China Medical University, Shenyang 110001, China.
120. FLAREND R.E., HEM S.L., WHITE J.L., ELMORE D., SUCKOW M.A., RUDY A.C., DANDASHLI E.A.,
« In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26 Al. »
Vaccine **1997** Aug-Sep ; 15 (12-13) : 1314-13618.
Department of Physics, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA.
121. HEM S.L.,
« Elimination of aluminum adjuvants. »
Vaccine **2002** May 31 ; 20 Suppl 3 : S 40-43.
Department of Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, IN 47907, USA.
122. MARICHAL T., OHATA K., BEDORET D., MESNIL C., SABATEL C., KOBLYAMA K., LEKEUX P., COBAN C., AKIRA S., ISHII K.J., BUREAU F., DESMET C.J.,
« DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. »
Nat.Med. **2011** jul 17 ; 17 (8) : 996-1002. doi : 10.1038/nm.2403.
Laboratory of Cellular and Molecular Physiology, Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée, Université de Liège, Liège, Belgique.
123. TOMLJENOVIC L., SHAW C.A.,
« Aluminum vaccine adjuvants : are they safe ? »
Curr.Med.Chem. **2011** ; 18 (17) : 2630-2637.
Neural Dynamics Research Group, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of british Columbia, Vancouver, BC, V5Z 1L8, Canada.
124. PILETTE J.,
« Aluminium et vaccins »
21 mars **2009** (162 p., 1761 réf.biblio.) , disponible sur internet (www.alis-france.com , www.next-up.org , www.freewebs.com , www.bioinfo.be).
125. CORIELL L.L.,
« Laminar Flow Systems for Sterile Work. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 6 : 569-574.
Institute for Medical Research, Camden, New Jersey 08103.
126. EEDY D.J., McMILLAN J.C., BINGHAM E.A.,
« Anaphylactic reactions to topical antibiotic combinations. »
Postgrad.Med.J. **1990** Oct. ; 66 (780) : 858-859.
Royal Victoria Hospital, Belfast, UK.
127. GRANDINETTI P.J., FOWLER J.F.Jr.,
« Simultaneous contact allergy to neomycin, bacitracin, and polymyxin. »
J.Am.Acad.Dermatol. **1990** Oct. ; 23 (4 Pt1) : 646-647.
Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, KY.
128. GEORGITIS J.W., FASANO M.B.,
« Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. »
Curr.Allergy Rep. **2001** Jan. ; 1 (1) : 11-17.
Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157, USA.
129. ESEVERRI J.L., RANEA S., MARIN A.,
[« Adverse reactions to vaccines. »] [Article in Spanish]
Allergol.Immunopathol. (Madrid) **2003** May-Jun. ; 31 (3) 125-138.
Sección de Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. Spain.
130. HEIDARY N., COHEN D.E.,
« Hypersensitivity reactions to vaccine components. »
Dermatitis **2005** Sep. ; 16 (3) : 115-120.
Department of Dermatology and Allergic, Occupational and Environmental Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY10016, USA.
131. ZHANG J.L., CHEN X., LI J., XIE H.F.,
[« Clinical analysis of childhood acute generalized exanthematous pustulosis. »] [Article in Chinese]
Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. **2008** Aug. ; 10 (4) : 497-499.
Department of Dermatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China.
132. LIIPPO J., LAMMINTAUSTA K.,

- « Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication. »
Contact Dermatitis **2008** Nov. ; 59 (5) : 268-272.
Department of dermatology, Turku University Hospital, Allergy Unit, PO Box 52, 20521 Turku, Finland.
133. LAZZARINI R., DUARTE I., BRAGA J.C., LIGABUE S.L.,
[« Allergic contact dermatitis to topical drugs : a descriptive analysis. »] [Article in Portuguese]
An.Bras.Dermatol. **2009** Jan-Feb. ; 84 (1) : 30-34.
Clinica de Dermatologia, Santa Casa de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.
134. ANIBARRO B., SEONE F.J.,
« Immediate allergic reaction due to neomycin. »
J.Investig.Allergol.Clin.Immunol. **2009** ; 19 (1) : 64-65.
Allergy Unit, University Hospital Severo Ochoa, Leganes, Madrid, Spain.
135. HAEBERLE M., WITTNER B.,
« Is gentamicin-loaded bone cement a risk for developing systemic allergic dermatitis ? »
Contact Dermatitis **2009** May ; 60 (3) : 176-177.
136. BINENBAUM G., BRUNO C.J., FORBES B.J., SNYDER M., MOLLEN T.J., SCHMIDT B., PETERSIDE I.,
« Periocular ulcerative dermatitis associated with gentamicin ointment prophylaxis in newborns. »
J.Pediatr. **2010** Feb. ; 156 (2) : 320-321.
Division of Ophthalmology, Children's Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania, 9-MAIN, 34th St and Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA.
137. EBEN R., DIETRICH K.A., NERZ C., SCHNEIDER S., SCHUH A., BANKE I.J., MAZOOCHIAN F., THOMAS P.,
[« Contact allergy to metals and bone cement components in patients with intolerance of arthroplasty. »] [Article in German]
Dtsch.Med.Wochenschr. **2010** Jul. ; 135 (28-29) : 1418-1422.
Epub 2010 Jul 7.
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.
138. CRUZ D.N., DE CAL M., PICCINNI P., RONCO C.,
« Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal : lessons from a review of the literature. »
Contrib.Nephrol. **2010** ; 167 : 77-82. Epub 2010 Jun 1.
Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, San Bortolo Hospital, IT-36100 Vicenza, Italy.
139. YOO J.Y., AL NAAMI M., MARKOWITZ O., HADI S.M.,
« Allergic contact dermatitis : patch testing results at Mont Sinai Medical Center. »
Skinmed. **2010** Sep-Oct. ; 8 (5) : 257-260.
Department of Dermatology, Mont Sinai Medical Center, New York, NY 10029-6574, USA.
140. NG D., FOULADVAND M., LALWANI A.K.,
« Skew deviation after intratympanic gentamicin therapy. »
Laryngoscope **2011** Mar. ; 121 (3) : 492-494. doi: 10.1002/lary.21279. Epub 2010 Nov 11.
Department of Ophthalmology, New York University School of Medicine, New York, New York, USA.
141. MAIBACH H.I., MATHIAS C.T.,
« Vulvar dermatitis and fissures-irritant dermatitis from methyl benzethonium chloride. »
Contact Dermatitis **1985** Nov. ; 13 (5) : 340.
142. TSUJIHAMA M.,
[« Cytotoxicity of benzethonium chloride on mammalian cells. »]
[Article in Japanese]
Shigaku **1989** Apr. ; 76 (7) : 1339-1351.
143. YIP K.W., MAO X., AU P.Y., HEDLEY D.W., CHOW S., DALILI S., MOCANU J.D., BASTIANUTTO C., SCHIMMER A., LIU F.F.,
« Benzethonium chloride : a novel anticancer agent identified by using a cell-based small-molecule screen. »
Clin.Cancer Res. **2006** Sep. 15 ; 12 (18) : 5557-5569.
Department of Medical Biophysics, University of Toronto, and Department of Medical Oncology, Princess Margaret Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada.
144. BRAUN S., WEDERHAUSEN R., GAZA N., HERMANN H., KREMER D., KURY P., HOLLMANN M.W., STEVENS M.F.,
« Benzethonium increases the cytotoxicity of S (+) - ketamine in lymphoma, neuronal, and glial cells. »
Anesth.Analg. **2010** Dec. ; 111 (6) : 1389-1393. Epub 2010 Oct 1.
Department of Anesthesiology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany.
145. OLSZEWSKI M., FILIPKOWSKI P.,
[« Benzozonase—possibility of practical application. »] [Article in Polish]
Postepy Biochem. **2009** ; 55 (1) : 21-24.
- Technologii i Biotechnologii Żywności, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, Gdańsk.
146. WOODWORTH B.A., SCRIBNER J.D., SCRIBNER N.K.,
« Enhancement of beta-propiolactone tumorigenesis in mouse skin by pretreatment with the anti-inflammatory steroid flucinolone acetonide. »
Cancer Lett. **1986** Jun. ; 31 (3) : 293-297.
147. WATTENBERG L.W., HOCHALTER J.B., GALBRAITH A.R.,
« Inhibition of beta-propiolactone-induced mutagenesis and neoplasia by sodium thiosulfate. »
Cancer Res. **1987** Aug 15 ; 47 (16) : 4351-4354.
148. SANTALO J., ESTOP A.M., EGOZCUE J.,
« The genotoxic effect of beta-propiolactone on mammalian oocytes. »
Mutat.Res. **1987** Dec. ; 189 (4) : 407-416.
Departament de Biologia Cel·lular i Fisiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.
149. HOCHALTER J.B., WATTENBERG L.W., COCCIA J.B., GALBRAITH A.R.,
« Inhibition of beta-propiolactone-induced neoplasia of the forestomach and large bowel by 4-mercaptobenzene sulfonate in mice and rats. »
Cancer Res. **1988** May 15 ; 48 (10) : 2740-2743.
Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis 55455.
150. PAVLOV Iu.I., NOSKOV V.N., CHERNOV Iu.O., GORDENIN D.A.,
[« Mutability of LYS2 gene in diploid Saccharomyces yeasts. II. Frequency of mutants induced by 6-N-hydroxylaminopurine and propiolactone. »] [Article in Russian]
Genetika **1988** Oct. ; 24 (10) : 1752-1760.
151. NOSKOV V.N., TARUTINA M.G., CHERNOV Iu.O., GORDENIN D.A., PAVLOV Iu.I.,
[« Genetic analysis of spontaneous and 6-N-hydroxylaminopurine and propiolactone induced Adp+ mutants in Saccharomyces yeasts. »] [Article in Russian]
Genetika **1990** Jul. ; 26 (7) : 1169-1177
152. IARC Monographie
« beta-Propiolactone. »
IARC Monogr.Eval.Carcinog.Risks Hum. **1999** ; 71 Pt 3 : 1103-1118.
153. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM,
« beta-Propiolactone »
Rep.Carcinog. **2002** ; 10 : 207-208.
154. MOORE J.A.,
« An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative Process for Assessing Human Developmental and Reproductive Toxicity of Agents. Expert Scientific Committee. »
Reprod.Toxicol. **1997** Jan-Feb. ; 11 (1) : 123-160
155. WESTER R.C., HARTWAY T., MAIBACH H.I., SCHELL M.J., NORTHINGTON D.J., CULVER B.D., STRONG P.L.,
« In vitro percutaneous absorption of boron as boric acid, borax, and disodium octaborate tetrahydrate in human skin : a summary. »
Biol.Trace Elem.Res. **1998** Winter ; 66 (1-3) : 111-120.
Department of dermatology, University of California, San Francisco, USA.
156. HUBBARD S.A.,
« Comparative toxicology of borates. »
Biol.Trace Elem.Res. **1998** Winter ; 66 (1-3) : 347-357.
Borax Europe Limited, Guildford, UK.
157. PONGSAVEE M.,
« Genotoxic effects of borax on cultured lymphocytes. »
Southeast Asian J.Trop.Med.Public Health **2009** Mar. ; 40 (2) : 411-418.
Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani, Thailand.
158. HAIDAR Z.,
« An adverse reaction to a topical antiseptic (cetrimide). »
Br.J.Oral Surg. **1978** Jul. ; 16 (1) : 86-91.
159. BAJAJ A.K., GUPTA S.C.,
« Contact hypersensitivity to topical antibacterial agents. »
Int.J.Dermatol. **1986** Mar. ; 25 (2) : 103-105.
160. GOH C.L.,
« Contact sensitivity to topical antimicrobials. (II). Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. »
Contact Dermatitis **1989** Sep. ; 21 (3) : 166-171.
Contact & Occupational Dermatoses Clinic, National Skin Centre, Singapore.
161. LE COZ C.J., SCRIVENER Y., SANTINELLI F., HEID E.,
« Sensibilisation de contact au cours des ulcères des jambes. »

- Ann.Dermatol.Venerool. **1998** Oct. ; 125 (10) : 694-699.
Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
162. SKLUBALOVA Z.,
[«Antimicrobial agents in eyedrops. »] [Article in Czech]
Ceska Slov.Farm. **2004** May ; 53 (3) : 107-116.
Katedra farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Kralové.
163. BARBAUD A., VIGAN M., DELROUSZ J.L., ASSIER H., AVENEL-AUDRAN M., COLLET E., DEHLEMMES A., DUTARTRE H., GERAUT C., GIRARDIN P., LE COZ C., MILPIED-HOMSI B., NASSIF A., PONS-GUIRAUD A., RAISON-PEYRON N.; Membres du Groupe du REVIDAL.
«Allergie de contact aux antiseptiques : 75 cas analysés par le réseau Revidal de dermato-allergovigilance. »
Ann.Dermatol.Venerool. **2005** Dec. ; 132 (12 Pt 1) : 962-965.
Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy.
164. TOMAR J., JAIN V.K., AGGARWAL K., DAYAL S., GUPTA S.,
«Contact allergies to cosmetics : testing with 52 cosmetic ingredients and personal products. »
J.Dermatol. **2005** Dec. ; 32 (12) : 951-955.
Department of Skin, V.D. & Leprosy, Pt.B.D.S. Post Graduate Institute of Medical Sciences, Rohtak-124001 (Haryana), India.
165. LI M.H.,
«Effects of nonionic and ionic surfactants on survival, oxidative stress, and cholinesterase activity of planarian. »
Chemosphere **2008** Feb. ; 70 (10) : 1796-1803. Epub 2007 Oct 1.
Environmental Toxicology Laboratory, Department of Geography, National Taiwan University, 1, Section 4, Roosevelt Road, Taipei 106, Taiwan.
166. KASPER K., KREMLING C., GEERLING G.,
[«Toxicity of a new moistening agent and preservative in vitro. »]
[Article in German]
Ophthalmologie **2008** Jun. ; 105 (6) : 557-562.
Augen- und Poliklinik, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Strasse 11, 97080, Würzburg, Deutschland.
167. CHI Z., LIU R., PAN X., TENG Y., QIN H., ZHU J., HAO X.,
«Investigation on the toxic interaction of chrysoidine hydrochloride-CTMAB combined contamination with calf thymus DNA. »
Spectrochim.Acta A Mol.Biomol.Spectrosc. **2010** Jan. ; 75 (1) : 177-182. Epub 2009 Oct 17.
School of Environmental Science and Engineering, Shandong University, Jinan, PR China.
168. ASSINDER S.J., UPSHALL A.,
«Mitotic aneuploidy induced by sodium deoxycholate in *Aspergillus nidulans*. »
Mutat.Res. **1982** Mar. ; 93 (1) : 101-108.
169. WATABE J., BERNSTEIN H.,
«The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test. »
Mutat.Res. **1985** Oct.-Nov. ; 158 (1-2) : 45-51.
170. LO Y.L., HUANG J.D.
«Effects of sodium deoxycholate and sodium caprate on the transport of epirubicin in human intestinal epithelial Caco-2 cell layers and everted gut sacs of rats. »
Biochem.Pharmacol. **2000** Mar. 15 ; 59 (6) : 665-672.
Department of Pharmacy, Chia-Nan College of Pharmacy and Science, Tainan Hsien, Taiwan.
171. JENKINS G.J., HARRIES K., DOAK S.H., WILMES A., GRIFFITHS A.P., BAXTER J.N., PARRY J.M.
«The bile acid deoxycholic acid (DCA) at neutral pH activates NF-kappa and induces IL-8 expression in oesophageal cells in vitro. »
Carcinogenesis **2004** Mar ; 25 (3) : 317-323. Epub 2003 Dec 4.
Swansea Clinical School, University of Wales Swansea, Swansea, Wales, UK.
172. JENKINS G.J., D'SOUZA F.R., SUZEN S.H., ELTAHIR Z.S., JAMES S.A., PARRY J.M., GRIFFITHS P.A., BAXTER J.N.,
«Deoxycholic acid at neutral and acid pH, is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS : The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus. »
Carcinogenesis **2007** Jan. ; 28 (1) : 136-142. Epub 2006 Aug 11.
Swansea School of Medicine, Swansea University, Swansea SA28PP, UK.
173. JENKINS G.J., CRONIN J., ALHAMDANI A., RAWAT N., D'SOUZA F., THOMAS T., ELTAHIR Z., GRIFFITHS A.P., BAXTER J.N.,
«The bile acid deoxycholic acid as a non-linear response for DNA damage and possibly NF-kappaB activation in oesophageal cells, with a mechanism of action involving ROS. »
Mutagenesis **2008** Sep. ; 23 (5) : 399-405. Epub 2008 May 30.
Swansea School of Medicine, Swansea University, Swansea SA28PP, UK.
174. ROSIGNOLI P., FABIANI R., DE BARTOLOMEO A., FUCELLI R., PELLI M.A., MOROZZI G.,
«Genotoxic effect of bile acids on human normal and tumour colon cells and protection by dietary antioxidants and butyrate. »
Eur.J.Nutr. **2008** Sep. ; 47 (6) : Epub 2008 Aug 6.
Dept Specialita Medico-Chirurgiche e Sanita Pubblica, Universita degli Studi di Perugia, Perugia, Italy.
175. TRAUB R.J., TANG B., JI Y., PANDYA S., YFANTIS H., SUN Y.,
«A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid. »
Gastroenterology **2008** Dec. ; 135 (6) : 2075-2083. Epub 2008 Sep 3.
Department of Neural and Pain Sciences, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland 21201, USA.
176. QUINTEROS A.R., FICA C.A., ABUSADA A.N., MUNOZ C.L., NOVOA M.C., GALLARDO A.C.,
[«Amphotericin B deoxycholate prescription and adverse events in a Chilean university hospital. »] [Article in Spanish]
Rev.Chilena Infectol. **2010** Feb. ; 27 (1) : 25-33. Epub 2010 Feb 3.
Servicio de Infectología, Hospital Militar de Santiago, Chile.
177. PAYNE C.M., CROWLEY-SKILLICOM C., BERNSTEIN C., HOLUBEC H., MOYER M.P., BERNSTEIN H.,
«Hydrophobic bile acid-induced micronuclei formation, mitotic perturbations, and decreases in spindle checkpoint proteins : relevance to genomic instability in colon carcinogenesis. »
Nutr.Cancer. **2010** Aug. ; 62 (6) : 825-840.
Department of Cell Biology and Anatomy, College of Medicine, University of Arizona, Tucson, AZ 85724-5044, USA.
178. ROTUNDA A.M.,
« Mixed-cell granulomatous panniculitis on the cheek due to injection of solution containing phosphatidylcholine and deoxycholate. »
Dermatol.Surg. **2010** Nov. ; 36 (11) : 1782-1785.
Department of Dermatology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California 92660.
179. KALNY J., CERNY V.
[«A case of fatal allergy to dextran Spofa. »] [Article in Czech]
Rozhl.Chir. **1967** Oct. ; 46 (10) : 699-702.
180. MACHADO M.A., VOLPE P., LIMA M. DAS G., MILEO L.F., BOCCHINI S.F., GAMA A.H., PINOTTI H.W.,
[«Anaphylaxis after dextran 40 infusion : report of a case and review of the literature. »] [Article in Portuguese]
Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.Sao Paulo **1993** Jul-Aug. ; 48 (4) : 167-169.
Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo.
181. PONVERT C., SCHEINMANN P.,
«Vaccine allergy and pseudo-allergy. »
Eur.J.Dermatol. **2003** Jan-Feb. ; 13 (1) : 10-15.
Pediatric Pulmonology & Allergy Service, Sick Children Hospital, 149 rue de Sèvres, 75015-Paris, France.
182. ZINDERMAN C.E., LANDOW L., WISE R.P.,
«Anaphylactoid reactions to Dextran 40 and 70 : reports to the United States Food and Drug Administration, 1969-to 2004. »
J.Vasc.Surg. **2006** May ; 43 (5) : 1004-1009. Epub 2006 Apr 5.
Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and research, Office of Biostatistics and Epidemiology, Rockville, MD 20852, USA.
183. NOVADZKI I.M., ROSARIO N., ZANONI G., CHIESA E., PUC CETTI A., SIMONE R.,
« Hypersensitivity reactions following measles-mumps-rubella vaccine and dextran-specific IgG response. »
Allergol.Immunopathol. (Madrid) **2010** Nov-Dec. ; 38 (6) : 341-343. Epub 2010 Jun 4.
184. MORGAN B.W., KORI S., THOMAS J.D.,
« Adverse effects in 5 patients receiving EDTA at an outpatient chelation clinic. »
« *Vet.Hum.Toxicol.* **2002** Oct. ; 44 (5) : 274-276.
Emergency Medicine Department, Emory University and The Georgia Poison Center, Grady Health System, Atlanta 30324, USA.
185. LANIGAN R.S., YAMARIK T.A.,
« Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, and trisodium HEDTA. »
Int.J.Toxicol. **2002** Suppl 2 : 95-142.
186. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC),
« Deaths associated with hypocalcemia from chelation therapy-Texas, Pennsylvania, and Oregon, 2003-2005. »
MMWR.Morb.Mortal.Wkly.Rep. **2006** Mar 3 ; 55 (8) : 204-207.
187. BROWN M.J., WILLIS T., OMALU B., LEIKER R.,

- «Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium : 2003-2005. »
Pediatrics **2006** Aug. ; 118 (2) : e 534-536.
Lead poisoning Prevention Branch, Division of Emergency and Environmental Health Services, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30341, USA.
188. BAXTER A.J., KRENZELOK E.P.,
 «Pediatric fatality secondary to EDTA chelation. »
Clin.Toxicol. (Phila.) **2008** Dec. ; 46 (10) : 1083-1084.
Pittsburgh Poison Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA 15213, USA.
189. SEGERSTAD C.H., HELLEKANT G.,
 «The sweet taste in the calf. I. Chorda tympani proper nerve responses to taste stimulation of the tongue. »
Physiol.Behav. **1989** Mar. ; 45 (3) : 633-638.
University of Wisconsin-Madison, Department of Veterinary Science 53706.
190. HARD AF SEGERSTAD C.H., HELLEKANT G.,
 «The sweet taste in the calf. II. Glossopharyngeal nerve responses to taste stimulation of the tongue. »
Physiol.Behav. **1989** May. ; 45 (5) : 1043-1047.
University of Wisconsin-Madison, Department of Veterinary Science 53706.
191. BURGERT S.L., ANDERSEN D.W., STEGINK L.D., TAKEUCHI H., SCHEDL H.P.,
 «Metabolism of aspartame and its L-phenylalanine methyl ester decomposition product by the porcine gut. »
Metabolism **1991** Jun. ; 40 (6) : 612-618.
Department of Medicine, University of Iowa, Iowa City.
192. BLUNDELL J.E., GREEN S.M.,
 «Effect of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. »
Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord. **1996** Mar. ; 20 Suppl. 2 : S 12-17.
Psychology Department, University of Leeds, UK.
193. BELLISTE F., DREWNOWSKI A.,
 «Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. »
Eur.J.Clin.Nutr. **2007** Jun. ; 61 (6) : 691-700. Epub 2007 Feb 7.
France Belliste, INRA, CRNH Ile-de-France, Paris XIII Leonard de Vinci, Bobigny, France.
194. MATTES R.D., POPKIN B.M.,
 «Nonnutritive sweetener consumption in humans : effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. »
Am.J.Clin.Nutr. **2009** Jan. ; 89 (1) : 1-14. Epub 2008 Dec 3
Department of Foods and Nutrition, Purdue University, West Lafayette, IN, USA.
195. FALALIEIEVA T.M., KUKHARS'KYI V.M., BEREHOVA T.V.,
 [«Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats. »] [Article in Ukrainian]
Fiziol.Zh. **2010** ; 56 (4) : 102-110.
196. GARRIGA M.M., METCALFE D.D.,
 «Aspartame intolerance. »
Ann.Allergy **1988** Dec. ; 61 (6 Pt 2) : 63-69.
Mast Cell Physiology Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland.
197. OLNEY J.W., FARBER N.B., SPITZNAGEL E., ROBINS L.N.,
 «Increasing brain tumor rates : is there a link to aspartame ? »
J.Neuropathol.Exp.Neurol. **1996** Nov. ; 55 (11) : 1115-1123.
Department of Psychiatry, Washington University Medical School, St. Louis, MO 63110, USA.
198. ROBERTS H.J.,
 «Aspartame disease : an FDA-Approved Epidemic. » **2004**.
<http://www.wnho.net/fdaapprovedepidemic.htm>.
199. LIM U., SUBAR A.F., MOUW T., HARTGE P., MORTON L.M., STOLZENBERG-SOLOMON R., CAMPBELL D., HOLLENBECK A.R., SCHATZKIN A.,
 «Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. »
Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **2006** Sep. ; 15 (9) : 1654-1659.
Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, 6130 Executive Boulevard, EPN 4005, Rockville, MD 20852-7344, USA.
200. SAMUELS A.,
 «Aspartame consumption and incidence of hematopoietic and brain cancers. »
Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **2007** Jul. ; 16 (7) : 1527-1528 ; author reply 1528-1529.
201. DAVIS D.L., GANTER L., WEINKLE J.,
 «Aspartame and incidence of brain malignancies. »
Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **2008** May ; 17 (5) : 1295-1296.
- Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh Cancer Institute, Center for Environmental Oncology, Pittsburgh, Pennsylvania.*
202. LAU K., McLEAN W.G., WILLIAMS D.P., HOWARD C.V.,
 «Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. »
Toxicol.Sci. **2006** Mar. ; 90 (1) : 178-187. Epub 2005 Dec 13.
Developmental Toxicopathology Unit, Department of Human Anatomy & Cell Biology, University of Liverpool, Sherrington Buildings, Liverpool L69 3GE, UK.
203. SOFFRITTI M., BELPOGGI F., DEGLI ESPOSTI D., LAMBERTINI L., TIBALDI E., RIGANO A.,
 «First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. »
Environ. Health Perspect. **2006** Mar. ; 114 (3) : 379-385.
Cesare Maltoni Cancer Research Center, European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Bologna, Italy.
204. BELPOGGI F., SOFFRITTI M., PADOVANI M., DEGLI ESPOTI D., LAURIOLA M., MINARDI F.,
 «Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. »
Ann.NY.Acad.Sci. **2006** Sep. ; 1076 : 559-577.
Cesare Maltoni Cancer Research Center, European Foundation of Oncology and Environmental Sciences B. Ramazzini, 40010 Bentivoglio, Bologna, Italy.
205. SOFFRITTI M., BELPOGGI F., TIBALDI E., ESPOSTI D.D., LAURIOLA M.,
 «Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. »
Environ. Health Perspect. **2007** Sept. ; 115 (9) : 1293-1297.
Cesare Maltoni Cancer Research Center, European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Bologna, Italy.
206. HUFF J., LADOU J.,
 «Aspartame bioassay findings portend human cancer hazards. »
Int.J.Occup.Environ. Health **2007** Oct.Dec. ; 13 (4) : 446-448.
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27514, USA.
207. BANDYOPADHYAY A., GHOSHAL S., MUKHERJEE A.,
 «Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners : aspartame acesulfame-K, and saccharin. »
Drug Chem.Toxicol. **2008** ; 31 (4) : 447-457.
Centre of Advanced Study, Cell and Chromosome Research, Department of Botany, University of Calcutta, Kolkata, India.
208. ANDREATTA M.M., MUNOZ S.E., LANTIERI M.J., EYNARD A.R., NAVARRO A.,
 «Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. »
Prev.Med. **2008** Jul. ; 47 (1) 136-139. Epub 2008 Apr 8.
Escuela de Nutricion, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de Cordoba, Argentina.
209. PISARIK P., KAI D.,
 «Vestibulocochlear toxicity in a pair of siblings 15 years apart secondary to aspartame : two case reports. »
Cases J. **2009** Sept. 15 ; 2 : 9237
University of Oklahoma College of Medicine, Tulsa, 1111 S. St Louis Ave., Tulsa, OK 74120-5440, USA.
210. SOFFRITTI M., BELPOGGI F., MANSERVIGI M., TIBALDI E., LAURIOLA M., FALCIONI L., BUA L.,
 «Aspartame administered in feed , beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. »
Am.J.Ind.Med. **2010** Dec. ; 53 (12) : 1197-1206.
Cesare Maltoni Cancer Research Center, Ramazzini Institute, Bentivoglio, Bologna, Italy.
211. MANABE S., YANAGISAWA H., KANAI Y., WADA O.,
 «Presence of carcinogenic glutamic-acid pyrolysis products in human cataractous lens. »
Ophthalmic Res. **1988** ; 20 (1) : 20-26.
Department of Hygiene and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Japan.
212. OLNEY J.W.,
 «Excitotoxins in foods. »
Neurotoxicology **1994** Fall ; 15 (3) : 535-544.
Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110.
213. FAROMBI E.O., ONYEMA O.O.,
 «Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat : modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. »
Hum.Exp.Toxicol. **2006** May ; 25 (5) : 251-259.
Department of Biochemistry, Drug and Toxicology Research Laboratories, College of Medicine, University of Ibadan, Nigeria.
214. RODRIGUEZ M.J., PUGLIESE M., MAHY N.,

- «Drug abuse, brain calcification and glutamate-induced neurodegeneration. »
Curr. Drug Abuse Rev. **2009** Jan. ; 2 (1) : 99-112.
Unitat de Bioquímica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.
215. FU Y., SUN W., SHI Y., SHI R., CHENG J.X.,
 «Glutamate excitotoxicity inflicts paranodal myelin splitting and retraction. »
PLoS One **2009** Aug. 20 ; 4 (8) : e6705.
Weldon School of Biomedical Engineering, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA.
216. GONZALEZ-BURGOS I., VELAZQUEZ-ZAMORA D.A., BEAS-ZARATE C.,
 «Damage and plasticity in adult rat hippocampal trisynaptic circuit neurons after neonatal exposure to glutamate excitotoxicity. »
Int. J. Dev. Neurosci. **2009** Sep. 4. [Epub ahead of print]
Laboratorio de Psicobiología, Division de Neurociencias, Centro de Investigación Biomedica de Occidente, IMSS., Morelia, Mexico; Depto. de Biología Celular y Molecular, CUCBA, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., Mexico.
217. DESFEUX A., EL GHAZI F., JEGOU S., LEGROS H., MARRET S., LAUDENBACH V., GONZALEZ B.J.,
 «Dual Effect of Glutamate on GABAergic Interneuron Survival during Cerebral Cortex Development in Mice Neonates. »
Cereb. Cortex **2009** Sep. 16. [Epub ahead of print]
EA "NeoVasc" 4309, Laboratory of Microvascular Endothelium and Neonate Brain Lesions, Rouen Institute for Biomedical Research, European Institute for Peptide Research (IFR 23), University of Rouen, 76183 Rouen, France.
218. BLAYLOCK R.L.,
 «A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 1. »
Altern. Ther. Health Med. **2008** Nov.-Dec. ; 14 (6) : 46-53.
Belhaven College, Jackson, Mississippi, USA.
219. BLAYLOCK R.L.,
 «A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 2 : immunoexcitotoxicity. »
Altern. Ther. Health Med. **2009** Jan.-Feb. ; 15 (1) : 60-67.
Belhaven College, Jackson, Mississippi, USA.
220. BLAYLOCK R.L.,
 «A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 2 : the role of excitotoxin food additives and the synergistic effects of other environmental toxins. »
Altern. Ther. Health Med. **2009** Mar.-Apr. ; 15 (2) : 56-60.
Belhaven College, Jackson, Mississippi, USA.
221. XIONG J.S., BRANIGAN D., LI M.,
 «Deciphering the MSG controversy. »
Int. J. Clin. Exp. Med. **2009** Nov. 15 ; 2 (4) : 329-336.
Robert S. Dow Neurobiology Laboratories, Legacy Clinical Research Center Portland, Oregon, USA.
222. GONZALEZ-BURGOS I., VELAZQUEZ-ZAMORA D.A., BEAS-ZARATE C.,
 «Damage and plasticity in adult rat hippocampal trisynaptic circuit neurons after neonatal exposure to glutamate excitotoxicity. »
Int. J. Dev. Neurosci. **2009** Dec. ; 27 (8) : 741-745. Epub 2009 Sep 4.
Laboratorio de Psicobiología, Division de Neurociencias, Centro de Investigación Biomedica de Occidente, IMSS., Guadalajara, Mexico.
223. NARAYANAN S.N., KUMAR R.S., PAVAL J., NAYAK S.,
 «Effect of ascorbic acid on the monosodium glutamate-induced neurobehavioral changes in periadolescent rats. »
Bratisl Lek. Listy **2010** ; 111 (5) : 247-252.
Department of Physiology, Melaka Manipal Medical College, Manipal Campus, Manipal University, Manipal, Karnataka, India.
224. PAVLOVIC V., SARAC M.,
 «The role of ascorbic acid and monosodium glutamate in thymocyte apoptosis. »
Bratisl Lek. Listy **2010** ; 111 (6) : 357-360.
Institute of Physiology, Medical Faculty University of Nis, Serbia.
225. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (IARC)
 «Saccharin and its salts. » Monographie
IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. **1999** ; 73 : 517-624.
226. ASHBY J.,
 «The genotoxicity of sodium saccharin and sodium chloride in relation to their cancer-promoting properties. »
Food Chem. Toxicol. **1985** Apr.-May ; 23 (4-5) : 507-519.
227. BRENNESSEL B.A., KEYES K.J.,
 «Saccharin induces morphological changes and enhances prolactin production in GH4C1 cells. »
In Vitro Cell Dev. Biol. **1985** Jul. ; 21 (7) : 402-408.
228. WHYSNER J., WILLIAMS G.M.,
 «Saccharin mechanistic data and risk assessment : urine composition, enhanced cell proliferation, and tumor promotion. »
Pharmacol. Ther. **1996** ; 71 (1-2) : 225-252.
Toxicology and Risk Assessment Program, American Health Foundation, Valhalla, NY 10595-1599, USA.
229. TORRES DE MERCAU G., RIERA DE MARTINEZ VILLA N., VITALONE H., MERCAU G., GAMUNDI S., MARTINEZ RIERA N., SORIA N.,
 [«Effects of sodium saccharin on the tracheal epithelium of mice. »]
 [Article in Spanish]
Medicina (Buenos Aires) **1997** ; 57 (4) : 437-440.
Departamento Biomédico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucuman.
230. TORRES DE MERCAU G., RIERA DE MARTINEZ VILLA N., VITALONE H., MERCAU G., GAMUNDI S., MARTINEZ RIERA N., SORIA N.,
 [«Sodium saccharin effect of on the mice large intestine. »] [Article in Spanish]
Acta Gastroenterol. Latinoam. **1997** ; 27 (2) : 63-65.
Departamento Biomédico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucuman.
231. WHITEHOUSE C.R., BOULLATA J., McCAULEY L.A.,
 «The potential toxicity of artificial sweeteners. »
AAOHN J. **2008** Jun. ; 56 (6) : 251-259 ; quiz 260-261.
Adult Healthy/Gerontology Nurse Practitioner Program, School of Nursing, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.
232. THRASHER J.D., BROUGHTON A., MADISON R.,
 «Immune activation and autoantibodies in human with long-term inhalation exposure to formaldehyde. »
Arch. Environ. Health **1990** Jul.-Aug. ; 45 (4) : 217-223.
Trasher & Associates, Northridge, California.
233. VARGOVA M., WAGNEROVA J., LISKOVA A., JAKUBOVSKY J., GAJDOVA M., STOLCOVA E., KUBOVA J., TULINSKA J., STENCLOVA R.,
 «Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. »
Drug Chem. Toxicol. **1993** ; 16 (3) : 255-275.
Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava, Czechoslovakia.
234. ROTO P., SALA E.,
 «Occupational laryngitis caused by formaldehyde : a case report. »
Am. J. Ind. Med. **1996** Mar ; 29 (3) : 275-277.
Tampere Regional Institute of Occupational Health, Finland.
235. TASKINEN H.K., KYRONEN P., SALLMEN M., VIRTANEN S.V., LIUKKONEN T.A., HUIDA O., LINDBOHN M.L., ANTTILA A.,
 «Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. »
Am. J. Ind. Med. **1999** Jul. ; 36 (1) : 206-212.
Finnish Institute of Occupational Health, Department of Occupational Medicine, Helsinki, Finland.
236. KILBURN K.H.,
 «Indoor air effects after building renovation and in manufactured homes. »
Am. J. Med. Sci. **2000** Oct. ; 320 (4) : 249-254.
Environmental Sciences Laboratory, University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles 90033, USA.
237. THRASHER J.D., KILBURN K.H.,
 «Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. »
Arch. Environ. Health **2001** Jul.-Aug. ; 56 (4) : 300-311.
Sam-1 Trust, Alto, New Mexico, USA.
238. PFUHLER S., WOLF H.U.,
 «Effects of formaldehyde releasing preservatives dimethylol urea and diazolidinyl urea in several short-term genotoxicity tests. »
Mutat. Res. **2002** Feb. 15 ; 514 (1-2) : 133-146.
Abteilung Pharmakologie und Toxikologie der Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11/N26-428, D-89069, Ulm, Germany.
239. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (IARC)
 «IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans. »
 Press Release N°153 15 June **2004**.
240. HIBIKA H., WATANABE E., BARRETT J.C., TSUTSUI T.,
 «Ability of fourteen chemical agents used in dental practice to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. »
J. Pharmacol. Sci. **2005** Jan. ; 97 (1) : 146-152.
Department of Pharmacology, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo, Japan.
241. CASSET A., PUROHIT A., MARCHAND C., LE CALVE S., DONNAY C., URING-LAMBERT B., BAHRAM S., PAULI G., DE BLAY F.,
 «Le formaldéhyde inhalé et la réponse bronchique. »
Rev. Mal. Resp. **2006** Feb. ; 23 (1 Suppl) : 3525-3534.

242. CASSET A., MARCHAND C., PUROHIT A., LE CALVE S.,
URING-LAMBERT B., DONNAY C., MEYER P., DE BLAY F.,
«Inhaled formaldéhyde exposure : effect on bronchial response to
mite allergen in sensitized asthma patients. »
Allergy **2006** Nov. ; 61 (11) : 1344-1350.
*Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, Hôpitaux Universitaires de
Strasbourg, Strasbourg, France.*
243. McGREGOR D., BOLT H., COGLIANO V., RICHTER-REICHELH
H.B.,
«Formaldéhyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity : case
study within the context of the 2006 IPCS Human Framework for the
Analysis of a cancer mode of action for humans. »
Crit.Rev.Toxicol. **2006** Nov.-Dec. ; 36 (10) : 821-835.
Toxicity Evaluation Consultants, Aberdour, Scotland, United Kingdom.
244. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
(IARC)
«Formaldéhyde . » Monographie
IARC Monogr.Eval.Carcinog.Risks Hum. **2006** ; 88 : 39-325.
245. MOGHADDAM A., OLSZEWSKA W., WANG B., TREGONING
J.S., HELSON R., SATTENTAU Q.J., OPENSHAW P.J.,
«A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by
formalin-inactivated vaccines . »
Nat.Med. **2006** Aug. ; 12 (8) : 905-907. Epub 2006 Jul 23.
*Sir William Dunn School of Pathology, The University of Oxford, South Parks
Road, Oxford OX1 3RE, UK.*
246. SCHMID O., SPEIT G.,
«Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and
implications for the interpretation of biomonitoring studies . »
Mutagenesis **2007** Jan. ; 22 (1) : 69-74. Epub 2006 Dec 8.
Institut für Humangenetik, Universität Ulm, D-89069 Ulm, Germany.
247. SPEIT G., SCHUTZ P., HOGEL J., SCHMID O.,
«Characterization of the genotoxic potential of formaldehyde in V79
cells . »
Mutagenesis **2007** Nov. ; 22 (6) : 387-394. Epub 2007 Sep 13.
Institut für Humangenetik, Universität Ulm, D-89069 Ulm, Germany.
248. SPEIT G., SCHMID O., NEUSS S., SCHUTZ P.,
«Genotoxic effects of formaldehyde in the human lung cell line A549
and in primary human nasal epithelial cells . »
Environ.Mol.Mutagen. **2008** May ; 49 (4) : 300-307.
Institut für Humangenetik, Universität Ulm, D-89069 Ulm, Germany.
249. NEUSS S., SPEIT G.,
«Further characterization of the genotoxicity of formaldehyde in vitro
by the sister chromatid exchange test and co-cultivation
experiments . »
Mutagenesis **2008** Sep. ; 23 (5) : 355-357. Epub 2008 May 13.
Institut für Humangenetik, Universität Ulm, D-89069 Ulm, Germany.
250. MAZZEI J.L., FIGUEIREDO E.V., DA VEIGA L.J., AIUB C.A.,
GUIMARAES P.I., FELZENSZWALB I.,
«Mutagenic risks induced by homemade hair straightening creams
with high formaldehyde content . »
J.Appl.Toxicol. **2009** Aug. 21. [Epub ahead of print]
*Departamento de Biofísica e Biometria, Instituto de Biologia Roberto Alcântara
Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 20551-030,
Brazil.*
251. FUJITA M., UEDA T., HANDA T.,
« Generation of formaldehyde by pharmaceutical excipients and its
absorption by meglumine. »
Cem.Pharm.Bull. (Tokyo) **2009** Oct. ; 57 (10) : 1096-1099.
*Formulation Research and Development Laboratories, Dainippon Sumitomo
Pharma Co., Ltd., Osaka 553-0001, Japan.*
252. MATSUOKA T., TAKAKI A., OHTAKI H., SHIODA S.,
«Early changes to oxidative stress levels following exposure to
formaldehyde in ICR mice . »
J.Toxicol.Sci. **2010** ; 35 (5) : 721-730.
Department of Anatomy, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan.
253. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM,
«Final Report on Carcinogens Background Document for
Formaldehyde . »
Rep.Carcinog.Backr.Doc. **2010** Jan. ; (10-5981) : i-512.
254. SCHWILK E., ZHANG L., SMITH M.T., SMITH A.H., STEINMAUS
C.,
« Formaldehyde and leukemia : an updated meta-analysis and
evaluation of bias. »
J.Occup.Environ.Med. **2010** Sep. ; 52 (9) : 878-886.
*Division of Occupational and Environmental Medicine, University of California,
San Francisco, CA, USA.*
255. TULPUL K., DRINGEN R.,
« Formaldehyde stimulates Mrp1-mediated glutathione deprivation of
cultured astrocytes. »
J.Neurochem. **2011** Feb ; 116 (4) : 626-635. doi: 10.1111/j.
1471-4159.2010.071150.x. Epub 2011 jan 19.
*Centre for Biomolecular Interactions Bremen, University of Bremen,
Bremen, Germany.*
256. THERMANN M., DOENICKE A., MESSMER K., HAMELMANN H.,
REIMAN J., LORENZ W.,
[«Histamine liberation in man following plasma substitution with
gelatine and dextran : cause of anaphylactic reactions in the
hospital ? »] [Article in German]
Langenbecks Arch.Chir. **1975** ; Sppl. : 435-437.
257. BLANLOEIL Y., PINAUD M., VILLERS D., NICOLAS F.,
[«Anaphylactic shock after infusion of a modified gelatin solution.
Hemodynamic study. »] [Article in French]
Nouv.Presse Med. **1982** Oct. 2 ; 11 (38) : 2847-2848.
258. WAHL R., KLEINHANS D.,
«IgE-mediated allergic reactions to fruit gums and investigation of
cross-reactivity between gelatine and modified gelatine-containing
products. »
Clin.Exp.Allergy **1989** Jan. ; 19 (1) : 77-80.
*Allergopharma Joachim Ganzer KG, Research and Development of
Allergenextracts, Reinbek, FRG*
259. DE JONGE E., LEVI M., BERENDS F., VAN DER ENDE A.E.,
TEN CATE J.W., STOUTENBEEK C.P.,
«Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-
based plasma expander in human subjects. »
Thromb.Haemost. **1998** Feb. ; 79 (2) : 286-290.
*Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Intensive
Care, The Netherlands.*
260. KAROUTSOS S., NATHAN N., LAHRIMI A., GROUILLE D.,
FEISS P., COX D.J.,
«Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration
gelatin solution. »
Br.J.Anaesth. **1999** Feb. ; 82 (2) : 175-177.
Department of Anaesthesia, CHU Dupuytren, Limoges, France.
261. RUSSELL W.J., FENWICK D.G.,
«Anaphylaxis to Haemaccel and cross reactivity to Gelofusin. »
Anaesth.Intensive Care **2002** Aug. ; 30 (4) : 481-483.
*Department of Anaesthesia and Intensive Care, Royal Adelaide Hospital, South
Australia.*
262. POOL V., BRAUN M.M., KELSO J.M., MOOTREY G., CHEN R.T.,
YUNGINGER J.W., JACOBSON R.M., GARGIULLO P.M.; VAERS
Team, US Vaccine Adverse Event Reporting System.
«Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis
after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. »
Pediatrics **2002** Dec ; 110 (6) : e71.
*Vaccine Safety and Development Activity, Epidemiology and Surveillance
Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and
Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA.*
263. BILO M.B., CINTI B., CHIARELLO M., BONIFAZI F., MONERET-
VAUTRIN D.A.,
«Intraoperative anaphylaxis : verba volant, scripta manent ! »
Eur. Ann.Allergy Clin.Immunol. **2005** Nov. ; 37 (9) : 339-340.
Department of Allergic and Respiratory Diseases, Ancona, Italy.
264. COOP C.A., BALANON S.K., WHITE K.M., WHISMAN B.A.,
RATHKOPF M.M.,
«Anaphylaxis from the influenza virus vaccine. »
Int.Arch.Allergy Immunol. **2008** ; 146 (1) : 85-88. Epub 2007 Dec
14.
*Department of Allergy/Immunology, Wilford Hall Medical Center, Lackland Air
Force Base (AFB), San Antonio, Tex, USA.*
265. SLESINSKI R.S., HENGLER W.C., GUZZIE P.J., WAGNER K.J.,
«Mutagenicity evaluation of glutaraldehyde in a battery of in vitro
bacterial and mammalian test system. »
Food Chem.Toxicol. **1983** Oct. ; 21 (5) : 621-629.
266. SCHWEIKI H., SCHMALZ G.,
«Glutaraldehyde-containing dentin bonding agents are mutagens in
mammalian cells in vitro. »
Biomed.Mater.Res. **1997** Sep. 5 ; 36 (3) : 284-288.
*University of Regensburg, Department of Operative Dentistry and
Periodontology, Germany.*
267. BALLANTYNE B., JORDAN S.L.,
«Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of
glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold
sterilization procedures. »
J.Appl.Toxicol. **2001** Mar.-Apr. ; 21 (2) : 131-151.
*Applied Toxicology Group, Union Carbide Corporation, 39 Old Ridgebury Road,
Danbury, CT 03817-0001, USA.*

268. BALLANTYNE B., MYERS R.C.,
«The acute toxicity and primary irritancy of glutaraldehyde solutions.»
Vet.Hum.Toxicol. **2001** Aug. ; 43 (4) : 193-202.
Applied Toxicology Group, Union Carbide Corporation, Danbury, Connecticut 06817, USA.
269. VERGNES J.S., BALLANTYNE B.,
«Genetic toxicology studies with glutaraldehyde . »
J.Appl.Toxicol. **2002** Jan.-Feb. ; 22 (1) : 45-60.
Bushy Run Research Center, Export, PA 15632, USA.
270. ZEIGER E., GOLLAPUDI B., SPENCER P.,
«Genetic toxicity and carcinogenicity studies of glutaraldehyde -- a review . »
Mutat.Res. **2005** Mar ; 589 (2) : 136-151.
Error Zeiger Consulting, 800 Indian Springs Road, Chapel Hill, NC 27514, USA.
271. NAYEBZADEH A.,
« The effect of work practices on personal exposure to glutaraldehyde among health care workers. »
Ind.Health **2007** Apr. ; 45 (2) : 289-295.
Occupational Health and Safety Consultant, Brossard, Canada.
272. SUTTON P.M., QUINT J., PRUDHOMME J., FLATTERY J., MATERNA B., HARRISON R.,
« Glutaraldehyde exposures among workers making bioprosthetic heart valves. »
J.Occup.Environ.Hyg. **2007** May ; 4 (5) : 311-320.
Public health Institute, Oakland, California, USA.
273. SPEIT G., NEUSS S., SCHUTZ P., FROHLER-KELLER M., SCHMID O.,
«The genotoxic potential of glutaraldehyde in mammalian cells in vitro in comparison with formaldehyde. »
Mutat.Res. **2008** Jan. 8 ; 649 (1-2) : 146-154. Epub 2007 Oct 6.
274. HATZI V.I., TERZOUDI G.I., MAKROPOULOS V., MARAVELIAS C., PANTELIS G.E.,
« Pre-irradiation exposure of peripheral blood lymphocytes to glutaraldehyde induces radiosensitization by increasing the initial yield of radiation-induced chromosomal aberrations. »
Mutagenesis **2008** Mar. ; 23 (2) : 101-109. Epub 2008 Jan 27.
Health Physics Laboratory, National Centre for Scientific Research Demokritos, 15310 Agia Paraskevi, Athena, Greece.
275. MARCZAK A., JOZWIAK Z.,
« Damage to the cell antioxidative system in human erythrocytes incubated with idarubicin and glutaraldehyde. »
Toxicol.In Vitro **2009** Sep. ; 23 (6) : 1188-1194. Epub 2009 May 31.
Deprivation of Thermobiology, University of Lodz, 90-237, Poland.
276. KELLY K.J., KURUP V., ZACHARISEN M., RESNICK A., FINK J.N.,
«Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. »
J.Allergy Clin.Immunol. **1993** Jun. ; 91 (6) : 1140-1145.
Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee 53226.
277. KUDOH O., KUMAKURA S., KIKUCHI T., TANAKA J., AKAZAWA T., KUGIMIYA T.,
[«A case of latex allergy caused by hypersensitivity to the latex-containing facemask. »] [Article in Japanese]
Masui. **2006** Mar ; 55 (3) : 358-361.
Department of Anaesthesiology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421.
278. DELAUNAY F., BLASCO V.,
«Choc anaphylactique au latex en cours de césarienne : à propos de deux cas survenus en Guadeloupe. »
Ann.Fr.Anaesth.Reanim. **2008** Dec. ; 27 (12) : 1023-1025. Epub 2008 Nov 18.
Service d'anesthésie-réanimation des urgences, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux.
279. PROKSCH E., SCHNUCH A., UTER W.,
«Presumptive frequency of, and review of reports on , allergies to household gloves. »
J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. **2009** Apr. ; 23 (4) : 388-393.
Department of Dermatology, University of Kiel, Germany.
280. DE QUEIROZ M., COMBET S., BERARD J., POUYAU A., GENEST H., MOURIQUAND P. CHASSARD D.,
«Latex allergy in children : modalities and prevention. »
Paediatr.Anaesth. **2009** Apr. ; 19 (4) : 313-319.
Departement d'Anesthésie Réanimation pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France.
281. AMARASEKERA M., RATHNAMALATA N., SAMARAWEEERA S., JINADASA M.,
« Prevalence of latex allergy among healthcare workers. »
Int.J.Occup.Med.Environ.Health **2010** ; 23 (4) : 391-396.
Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Kelaniya, Ragama, Sri Lanka.
282. MIZUNO J., IN-NAMI H.,
[« Allergic contact dermatitis to synthetic rubber, neoprene in compression stockings. »] [Article in Japanese]
Masui **2011** Jan. ; 60 (1) : 104-106.
Departement of Anesthesiology, Chiba Nishi General Hospital, Matsudo 270-2251.
283. DRAISCI G., ZANFINI B.A., NUCERA E., CATARCI S., SANGREGORIO R., SCHIAVINO D., MANNOCCI A., PATRIARCA G.,
«Latex Sensitization : A Special Risk for the Obstetric Population ? »
Anesthesiology **2011** Jan. 20 ; [Epub ahead of print]
Staff Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Staff Allergologist, Department of Allergology, Resident in Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy; Staff Biostatistic, Unit of Hygiene, Department of Public Health and Infectious diseases, Sapienza University of roma, Rome, Italy.
284. EPLING C., DUNCAN J., ARCHIBONG E., OSTBYE T., POMPEII L.A., DEMENT J.,
« Latex allergy symptoms among health care workers : results from a university health and safety surveillance system. »
Int.J.Occup.Environ.Health **2011** Jan-Mar. ; 17 (1) : 17-23.
Division of Occupational & Environmental Medicine, Departement of Community & Family Medicine, Duke University Medical Center, 2200 W. Main Street, Suite 600, Durham, NC 27705, USA.
285. SHAH D., CHOWDHURY M.M.,
« Rubber allergy . »
Clin.Dermatol. **2011** May-Jun. ; 29 (3) : 278-286.
286. HERNANDEZ-BEL P., DE LA CUADRA J., GARCIA R., ALEGRE V.,
« Protein Contact Dermatitis : Review of 27 Cases. » [Article in English, Spanish]
Actas Dermosifiliogr. **2011** Apr. 14. [Epub ahead of print]
Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario de valencia, Valencia, Espana.
287. COX N.H., FORSYTH A.,
«Thiomersal allergy and vaccination reactions. »
Contact.Dermatitis **1988** Apr. ; 18 (4) : 229-233.
Department of Dermatology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne, UK.
288. GRANDJEAN P., WEIHE P., WHITE R.F., DEBES F.,
« Cognitive performance of children prenatally exposed to « safe » levels of methylmercury. »
Environ.Res. **1998** May ; 77 (2) : 165-172.
Institute of Community Health, Odense University, Odense, 5000, Denmark.I
289. BERNARD S., ENAYATI A., REDWOOD L., ROGER H., BINSTOCK T.,
«Autism : a novel form of mercury poisoning. »
Med.Hypotheses **2001** Apr. ; 56 (4) : 462-471.
ARC Research, Cranford, New Jersey 07901, USA.
290. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. »
Pediatr.Rehabil. **2003** Apr.-Jun. ; 6 (2) : 97-102.
The genetics Centers of America, 14 Redgate Court, Silver Spring,MD 20905, USA.
291. GEIER M.R., GEIER D.A.,
« Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines : a brief communication. »
Exp.Biol.Med. (Maywood) **2003** Jun. ; 228 (6) : 660-664.
The genetics Centers of America, Silver Spring,, Maryland 20905, USA.
292. GURNEY J.G., FRITZ M.S., NESS K.K., SIEVERS P., NEWSCHAFER C.J., SHAPIRO E.G.,
« Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota. »
Arch.Pediatr.Adolesc.Med. **2003** Jul. ; 157 (7) : 622-627.
Divisions of Pediatric Epidemiology and Clinical Research, Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis 55455, USA.
293. HOLMES A.S., BLAXILL M.F., HALEY B.E.,
« Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. »
Int.J.Toxicol. **2003** Jul-Aug. ; 22 (4) : 277-285.
SafeMinds, Cambridge, Massachusetts, USA.
294. MUTTER J., NAUMANN J., SADAGHIANI C., SCHNEIDER R., WALACH H.,
«Alzheimer disease : mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. »
Neuro Endocrinol. Lett. **2004** Oct. ; 25 (5) : 331-339.
Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, University Hospital Freiburg, Germany.

295. LEE-WONG M., RESNICK D., CHONG K.,
«A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. »
Ann.Allergy Asthma Immunol. **2005** Jan. ; 94 (1) 90-94.
Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Internal Medicine, Beth Israel Medical Center, New York, New York 10003, USA.
296. UEHA-ISHIBASHI T., OYAMA Y., NAKAO H., UMEBAYASHI C.,
HIRAMA S., SAKAI Y., ISHIDA S., OKANO Y.,
«Flow-cytometric analysis on cytotoxic effect of thimerosal, a preservative in vaccines, on lymphocytes dissociated from rat thymic glands. »
Toxicol.In Vitro **2005** Mar ; 19 (2) : 191-198.
Laboratory of Cellular Signaling, Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Minami-Jyosanjima 1-1, Tokushima 770-8502 Japan.
297. FIDO A., AL-SAAD S.,
« Toxic trace elements in the hair of children with autism. »
Autism. **2005** Jul. ; 9 (3) : 290-298.
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait.
298. MUTTER J., NAUMANN J., SCHNEIDER R., WALACH H., HALEY B.,
«Mercury and autism : accelerating evidence ? »
Neuro Endocrinol. Lett. **2005** Oct. ; 26 (5) : 439-446.
Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, University Hospital Freiburg, Germany.
299. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«Early Downward Trends in Neurodevelopmental Disorders Following Removal of Thimerosal-containing Vaccines. »
J.Am.Phys.Surg. **2006** Spring ; 11 (1) : 8-13
300. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«An assessment of downward trends in neurodevelopmental disorders in the United States following removal of Thimerosal from childhood vaccines. »
Med.Sci.Monit. **2006** Jun. ; 12 (6) : CR231-239. Epub 2006 May 29.
Department of Biochemistry, George Washington University, Washington, DC, USA.
301. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. »
Neuro Endocrinol.Lett. **2006** Aug. ; 27 (4) : 401-413.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, MD 20905, USA
302. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. »
J.Toxicol.Environ.Health A. **2007** May 15 ; 70 (10) : 837-851.
Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA
303. GEIER D.A., GEIER M.R.,
«A prospective study of mercury toxicity biomarkers in autistic spectrum disorders. »
J.Toxicol.Environ.Health A. **2007** Oct ; 70 (20) : 1723-1730.
Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA
304. MUTTER J., NAUMANN J., GUETHLIN C.,
«Comment on the article "the toxicity of mercury and its chemical compounds" by Clarkson and Magos (2006). »
Crit.Rev.Toxicol. **2007** ; 37 (6) : 537-549 ; discussion 551-552.
University Hospital, Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, Freiburg, Germany.
305. MUTTER J., NAUMANN J., SCHNEIDER R., WALACH H.,
[«Mercury and Alzheimer's disease. »] [Article in German]
Fortschr.Neurol.Psychiatr. **2007** Sep. ; 75 (9) : 528-538. Epub 2007 Jul 12.
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinik Freiburg (Franz Daschner), Breidacher Strasse 115b, 79106 Freiburg.
306. MARQUES R.C., DOREA J.G., FONSECA M.F., BASTOS W.R., MALM O.,
«Hair mercury in breast-fed infants exposed to thimerosal-preserved vaccines. »
Eur.J.Pediatr. **2007** Sep. ; 166 (9) : 935-941. Epub 2007 Jan 20.
Fundação Universidade Federal de Rondonia, Porto Velho, RO, Brazil.
307. GEIER D.A., SYKES L.K., GEIER M.R.,
«A review of Thimerosal (Mertiolate) and its ethylmercury breakdown product : specific historical considerations regarding safety and effectiveness. »
J.Toxicol.Environ.Health B.Crit.Rev. **2007** Dec. ; 10 (8) : 575-596.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA
308. WU X., LIANG H., O'HARA K.A., YALOWICH J.C., HASINOFF B.B.,
«Thiol-modulated mechanisms of the cytotoxicity of thimerosal and inhibition of DNA topoisomerase II alpha. »
Cem.Res.Toxicol. **2008** Feb. ; 21 (2) 483-493. Epub 2008 Jan 16.
Faculty of Pharmacy, University of Manitoba, 50 Sifton Road, Winnipeg, Manitoba, R3T 2N2, Canada.
309. PICHICHERO M.E., GENTILE A., GIGLIO N., UMIDO V., CLARKSON T., CERNICHIARI E., ZAREBA G., GOTELLI C., YAN L., TREANOR J.,
«Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. »
Pediatrics **2008** Feb. ; 121 (2) : e 208-214.
Department of Microbiology/Immunology, Pediatrics and Medicine, University of Rochester, Rochester, New York 14642, USA.
310. EKE D., CELIK A.,
«Genotoxicity of thimerosal in cultured human lymphocytes with and without metabolic activation sister chromatid exchange analysis proliferation index and mitotic index. »
Toxicol.In Vitro **2008** Jun. ; 22 (4) : 927-934. Epub 2008 Feb 1.
Mersin University, Faculty of Science an Letters, Department of Biology, 33343 Mersin, Turkey.
311. YOUNG H.A., GEIER D.A., GEIER M.R.,
« Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders : an assessment of computerized medical records in the vaccine Safety Datalink. »
J.Neurol.Sci. **2008** Aug. 15 ; 271 (1-2) : 1110-1118. Epub 2008 May 15.
The George Washington University School of Public Health and Health Services, Department of Epidemiology and Biostatistics, United States.
312. GEIER D.A., KING P.G., SYKES L.K., GEIER M.R.,
«A comprehensive review of mercury provoked autism. »
Indian J.Med.Res. **2008** Oct. ; 128 (4) : 383-411.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, MD 20905, USA
313. GEIER D.A., KERN J.K., GEIER M.R.,
«A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. »
Acta Neurobiol.Exp. (Wars) **2009** ; 69 (2) : 189-197.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, MD 20905, USA
314. GEIER D.A., KERN J.K., GARVER C.R., ADAMS J.B., AUDHYA T., NATAF R., GEIER M.R.,
« Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. »
J.Neurol.Sci. **2009** May 15 ; 280 (1-2) : 101-108. Epub 2008 Sep 25.
Institute of Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA.
315. KUO L.N., HUANG C.J., FANG Y.C., HUANG C.C., WANG J.L., LIN K.L., CHU S.T., CHANG H.T., CHIEN J.M., SU H.H., CHI C.C., CHEN W.C., TSAI J.Y., LIAO W.C., TSANG L.L., JAN C.R.,
«Effect of thimerosal on Ca (2+) movement and viability in human oral cancer cells. »
Hum.Exp.Toxicol. **2009** May ; 28 (5) : 301-308. Epub 2009 Aug 6.
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan 813.
316. DUFAULT R., SCHNOLL R., LUKIWI W.J., LEBLANC B., CORNETT C., PATRICK L., WALLINGA D., GILBERT S.G., CRIDER R.,
«Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. »
Behav.Brain Funct. **2009** Oct. 27 ; 5 : 44.
United Tribes Technical College, Bismarck, ND, USA.
317. HEWITSON L., LOPRESTI B.J., STOTT C., MASON N.S., TOMKO J.,
«Influence of pediatric vaccines on amygdala growth and opioid ligand binding in rhesus macaque infants : A pilot study. »
Acta Neurobiol.Exp. (Wars) **2010** ; 70 (2) : 147-164.
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA.
318. GEIER D.A., KERN J.K., GEIER M.R.,
«The biological basis of autism spectrum disorders : Understanding causation and treatment by clinical geneticists. »
Acta Neurobiol.Exp. (Wars) **2010** ; 70 (2) : 209-226.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, Maryland, USA.
319. DOREA J.G.,
«Exposure to low-dose mercury (from thimerosal) & premature puberty – a new avenue for research with the vaccine safety datalink. »
Indian J.Res. **2010** Apr. ; 131 : 481-483.
Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil.
320. GEIER D.A., YOUNG H.A., GEIER M.R.,

- «Thimerosal exposure & increasing trends of premature puberty in the vaccine safety datalink. »
Indian J.Res. **2010** Apr. ; 131 : 500-507.
The Institute for Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, MD 20905, USA.
321. GEIER D.A., JORDAN S.K., GEIER M.R.,
«The relative toxicity of compounds used as preservatives in vaccines and biologics. »
Med.Sci.Monit. **2010** Apr. 28 ; 16 (5) : SR 21-27.
CoMed, Inc., Silver Spring, Maryland, USA
322. DOREA J.G.,
«Research into mercury exposure and health education in subsistence fish-eating communities of the Amazon basin : potential effects on public health policy.»
Int.J.Environ.Res. Public Health **2010** Sep. ; 7 (9) : 3467-3477.
Epub 2010 Sep 16/
Department of Nutrition, Universidade de Brasilia, P.O.Box 04322, Brasilia, DF 70919-970, Brazil.
323. RODRIGUES J.L., SERPELONI J.M., BATISTA B.L., SOUZA S.S., BARBOSA F. Jr,
«Identification and distribution of mercury species in rat tissues following administration of thimerosal or methylmercury.»
Arch.Toxicol. **2010** Nov. ; 84 (11) : 891-896. Epub 2010 Apr 13.
Faculdade de Ciências Farmaceuticas de Ribeirao Preto-FCFRP, Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, USP, Avenida do Café, s/n, Monte Alegre, Ribeirao Preto, SP 14040-903, Brazil.
324. DOREA J.G.,
«Making sense of epidemiological studies of young children exposed to thimerosal in vaccines.»
Clin.Chim.Acta **2010** Nov. 11 ; 411 (21-22) : 1580-1586. Epub 2010 Jul 16.
C.P. 04322, Universidade de Brasilia, 70919-970 Brasilia, DF, Brazil.
325. OLCZAK M., DUSZCZYK M., MIERZEJEWSKI P., BOBROWICZ T., MAJEWSKA M.D.,
«Neonatal administration of thimerosal causes persistent changes in mu opioid receptors in the rat brain.»
Neurochem.Res. **2010** Nov. ; 35 (11) : 1840-1847. Epub 2010 Aug 28.
Department of Pharmacology and Physiology of the nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland.
326. MUTTER J., CURTH A., NAUMANN J., DETH R., WALACH H.,
«Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease ? A systematic review and an integrated molecular mechanism.»
J.Alzheimers Dis. **2010** ; 22 (2) : 357-374.
Department of Environmental and Integrative Medicine, Constance, Germany.
327. MUTTER J.,
«Is dental amalgam safe for humans ? The opinion of the scientific committee of the European Commission.»
J.Occup.Med.Toxicol. **2011** Jan. 13 ; 6 (1) : 2.
Department of Environmental and Integrative medicine Lohnerhofstrasse 2, 78467 Constance/Germany.
328. CALISI A., LIONETTO M.G., SANCHEZ-HERNANDEZ J.C., SCHETTINO T.,
« Effect of heavy metal exposure on blood haemoglobin concentration and methemoglobin percentage in Lumbricus terrestris. »
Ecotoxicology **2011** Mar 22. [Epub ahead of print]
Department of Biological and Environmental Sciences and Technologies, University of Salento, Via prov.le Lecce-Monteroni, 73100, Lecce, Italy.
329. AMOLI J.S., BARIN A., EBRAHIMI-RAD M., SADIGHARA P.,
« Cell damage through pentose phosphate pathway in fetus fibroblast cells exposed to methyl mercury. »
J.Appl.Toxicol. **2011** Mar 24. doi : 10. 1002/jat.1628. [Epub ahead of print]
Department of Toxicology, Veterinary Faculty, Tehran University, Tehran, Iran.
330. AZEVEDO B.F., FUTURO NETO HDE A., STEFANON I., VASSALIO D.V.,
« Acute cardiorespiratory effects of intracisternal injections of mercuric chloride. »
Neurotoxicology **2011** Jun. ; 32 (3) : 350-354. Epub 2011 Mar 4.
Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito, Brazil.
331. DORNE J.L., KASS G.E., BORDAJANDI L.R., AMZAL B., BERTELSEN U., CASTOLDI A.F., HEPPNER C., ESKOLA M., FABIANSOON S., FERRARI P., SCARAVELLI E., DOGLIOTTI E., FUERST P., BOOBIS A.R., VERGER P.,
« Human risk assessment of heavy metals : principes and applications; »
Met.Ions Life Sci. **2011** ; 8 : 27-60.
European Food safety Authority, Largo N. Palli 5, I-43100 Parma, Italy.
332. POHL H.R., RONEY N., ABADIN H.G.,
« Metal ions affecting the neurological system; »
Met.Ions Life Sci. **2011** ; 8 : 247-262.
Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA 30333, USA.
333. APOSTOLI P., CATALANI S.,
« Metal ions affecting reproduction and development. »
Met.Ions Life Sci. **2011** ; 8 : 263-303.
Department of Experimental and Applied Medicine, Unit of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, University of Brescia, P. le Spedali Civili, 1, I-25123 Brescia, Italy.
334. BALCH G., METCALFE C.,
«Developmental effects in Japanese medaka (Oryzias latipes) exposed to nonylphenol ethoxylates and their degradation products. »
Chemosphere **2006** Mar ; 62 (8) : 1214-1223. Epub 2005 Dec 13.
Environmental and Resource Studies Program, Trent University, 1600 West Bank Drive, Peterborough, Ont., Canada K9J 7B8.
335. SANCHEZ W., PALLUEL O., LAGADIC L., AIT-AISSA S., PORCHER J.M.,
«Biochemical effects of nonylphenol polyethoxylate adjuvant, Diquat herbicide and their mixture on the three-spined stickleback (Gasterosteus aculeatus L.). »
Mar.Environ.Res. **2006** Jul. ; 62 Suppl. : S 29-33. Epub 2006 Apr 25.
National Institute of Industrial Environment and Risk (INERIS), Ecotoxicological Risk Assessment Unit, BP 2, F-60550 Verneuil en Halatte, France.
336. MITCHELMORE C.L., RICE C.P.,
«Correlations of nonylphenol-ethoxylates with biomarkers of reproductive function in carp (Cyprinus carpio) from the Cuyahoga River. »
Sci.Total Environ. **2006** Dec. 1 ; 371 (1-3) : 391-401. Epub 2006 Oct 19.
University of Maryland Center for Environmental Science, Chesapeake Biological Laboratory, P.O. Box 38, Solomons, MD 20688, USA.
337. RIVERO C.L., BARBOSA A.C., FERREIRA M.F., DOREA J.G., GRISOLIA C.K.,
«Evaluation of genotoxicity on reproduction of nonylphenol in Oreochromis niloticus (Pisces : Cichlidae). »
Ecotoxicology **2008** Nov. ; 17 (8) : 732-737. Epub 2008 9.
Departamento de Genética e Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasilia, DF, 70910-900, Brazil.
338. JURADO E., FERNANDEZ-SERRANO M., NUNEZ-OLEA J., LUZON G., LECHUGA M.,
«Acute toxicity and relationship between metabolites and ecotoxicity during the biodegradation process of non-ionic surfactants : fatty-alcohol ethoxylates, nonylphenol-ethoxylate and alkylpolyglucosides.»
Water Sci.Technol. **2009** ; 59 (12) : 2351-2358.
Department of Chemical Engineering, University of Granada, Granada 18071, Spain.
339. XIA J., NIU C., PEI X.,
« Effects of chronic exposure to nonylphenol on locomotor activity and social behavior in zebrafish (Danio rerio). »
J.Environ.Sci. (China) **2010** ; 22 (9) : 1435-1440.
Ministry of Education Key Laboratory of Biodiversity Science and Ecological Engineering, Collge of Life Sciences, Beijing normal University, 100875 Beijing, China.
340. SENTHIL KUMARAN S., KAVITHA C., RAMESH M., GRUMMT T.,
« Toxicity of nonylphenol and octylphenol : hormonal, hematological and biochemical effects in Clarias gariepinus. »
J.Appl.Toxicol. **2011** Mar 15. doi: 10.1002/jat.1629. [Epub ahead of print].
Unit of Toxicology, Department of Zoology, School of Life Sciences, Bharathiar University, Coimbatore-641046., Tamil Nadu, India.
341. FRASSINETTI S., BARBERIO C., CALTAVUTURO L., FAVA F., DI GIOIA D.,
« Genotoxicity of 4-nonylphenol and nonylphenol ethoxylate mixtures by the use of Saccharomyces cerevisiae D7 mutation assay and use of this text to evaluate the efficiency of biodegradation treatments. »
Ecotoxicol.Environ.Saf. **2011** Mar. ; 74 (3) : 253-258. Epub 2010 Nov 18.
National Research Council, Institute of biology and Agricultural Biotechnology (IBBA), Pisa Unit, Research Area of Pisa, Via Moruzzi 1, 56124, Pisa, Italy.
342. DAVIES R.J., WELLS I.D.
«Influenza virus vaccine and eggs allergy. »
Proc.R.Soc.Med. **1975** Apr. ; 68 (4) : 218.
St Thomas Hospital, London SE1, Cardiothoracic Institute, Brompton Hospital, London SW3.
343. DAVIES R., PEPYS J.,
«Egg allergy, Influenza vaccine, and immunoglobulin E antibody. »
J.Allergy Clin.Immunol. **1976** Apr. ; 57 (4) : 373-383.
344. HERMAN J.J., RADIN R., SCHNEIDERMAN R.,

- «Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein.»
J.Pediatr. **1983** Feb. ; 102 (2) : 196-199.
345. YAMANE N., UEMURA H.,
«Serological examination of IgE- and IgG-specific antibodies to egg protein during influenza virus immunization.»
Epidemiol.Infect. **1988** Apr. ; 100 (2) : 291-299.
Department of Laboratory Medicine, Kumamoto University Medical School, Japan.
346. TROTTER A.C., STONE B.D., LASZLO D.J., GEORGITIS J.W.
«Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg-sensitive children : systemic reactions during vaccine desensitization.»
Ann.Allergy **1994** Jan. ; 72 (1) : 25-28.
Department of Pediatrics, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, NC.
347. AICKIN R., HILL D., KEMP A.,
«Measles immunisation in children with allergy to egg.»
BMJ. **1994** Jul. 23 ; 309 (6949) : 223-225.
Department of Allergy, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia.
348. CHVAPIL M., ULREICH J.B., O'DEA K., BETTS K., DROEGEMUELLER W.,
«Studies on nonoxynol-9.III. Effect on fibroblasts and spermatozoa.»
Fertil.Steril. **1980** May ; 33 (5) : 521-525.
349. TRYPHONAS L., BUTTAR H.S.,
«Effects of the spermicide nonoxynol-9 on the pregnant uterus and the conceptus of rat.»
Toxicology **1986** May ; 39 (2) : 177-186.
350. BUTTAR H.S., SWIERENGA S.H., MARULA T.I.,
«Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of the spermicides nonoxynol-9 and octoxynol-9.»
Toxicol.Lett. **1986** Apr. ; 31 (1) : 65-73.
351. CHVAPIL M., ESKELSON C.D., STIFFEL V., OWEN J.A., DROEGEMUELLER W.,
«Studies on nonoxynol-9. IV. Biochemical and morphological effects in the liver, kidneys and lungs of rats following intravaginal and intraperitoneal administration.»
J.Environ.Pathol.Toxicol.Oncol. **1986** Sep.-Dec. ; 7 (1-2) : 131-139.
352. CAREN L.D., BRUNMEIER V.,
«Immunotoxicity studies on octoxynol-9 and nonoxynol-9 in mice.»
Toxicol.Lett. **1987** Feb. ; 35 (2-3) : 277-284.
353. MEYER O., ANDERSEN P.H., HANSEN E.V., LARSEN J.C.,
«Teratogenicity and in vitro mutagenicity studies on nonoxynol-9 and-30.»
Pharmacol.Toxicol. **1988** Apr. ; 62 (4) : 236-238.
National Food Agency, Institute of Toxicology, Soborg, Denmark.
354. GADD A.L., CURTIS-PRIOR P.B.,
«Comparative effects of (+)-propranolol and nonoxynol-9 on human sperm motility in-vitro.»
J.Pharm.Pharmacol. **1990** Aug. ; 42 (8) : 593-594.
Cambridge Research Institute, Histon, UK.
355. JOHNSON W.Jr.,
«Final report on the safety assessment of octoxynol-1, octoxynol-3, octoxynol-5, octoxynol-6, octoxynol-7, octoxynol-8, octoxynol-9, octoxynol-10, octoxynol-11, octoxynol-12, octoxynol-13, octoxynol-16, octoxynol-20, octoxynol-25, octoxynol-30, octoxynol-33, octoxynol-40, octoxynol-70, octoxynol-9 carboxylic acid, octoxynol-20 carboxylic acid, potassium octoxynol-12 phosphate, sodium octoxynol-2 ethane sulfonate, sodium octoxynol-2 sulfate, sodium octoxynol-6 sulfate, and sodium octoxynol-9 sulfate.»
Int.J.Toxicol. **2004** ; 23 Suppl. 1 : 59-111.
Cosmetic Ingredient Review, 1101 17th Street, NW, Suite 310, Washington, DC 20036, USA.
356. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (IARC)
«Phenol.» Monographie
IARC Monogr.Eval.Carcinog.Risks Hum. **1999** ; 71 Pt 2 : 749-768.
357. HAMAGUCHI F., TSUTSUI T.,
«Assessment of genotoxicity of dental antiseptics : ability of phenol, guaiacol, p-phenolsulfonic acid, sodium hypochlorite, p-chlorophenol, m-cresol or formaldehyde to induce unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells.»
Jpn.J.Pharmacol. **2000** Jul. ; 83 (3) : 273-276.
Department of Pharmacology, School of Dentistry at Tokyo, The Nippon Dental University, Japan.
358. DO CEU SILVA M., GASPAR J., SILVA I.D., LEO D., RUEFF J.,
«Induction of chromosomal aberrations by phenolic compounds : possible role of reactive oxygen species.»
Mutat.Res. **2003** Sep. 9 ; 540 (1) : 29-42.
Faculty of Medical Sciences, Department of Genetics, New University of Lisbon, Rua da Junqueira 96, P-1349-008 Lisboa, Portugal.
359. SOMEYA H., HIGO Y., OHNO M., TSUTSUI T.W., TSUTSUI T.,
«Clastogenic activity of seven endodontic medications used in dental practice in human dental pulp cells.»
Mutat.Res. **2008** Jan. 31 ; 650 (1) : 39-47. Epub 2007 Oct 6.
Department of Pharmacology, School of Life Dentistry at Tokyo, The Nippon Dental University, 1-9-20 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8159, Japan.
360. McCALL I.C., BETANZOS A., WEBER D.A., NAVA P., MILLER G.W., PARKOS C.A.
«Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization.»
Toxicol.Appl.Pharmacol. **2009** Aug 11. [Epub ahead of print]
Department of Environmental and Occupational Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA ; Department of Pathology and Laboratory Medicine, Epithelial Pathobiology Research Unit, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA.
361. LOVELL C.R., WHITE I.R., BOYLE J.,
«Contact dermatitis from phenoxyethanol in aqueous cream BP.»
Contact Dermatitis **1984** Sep. ; 11 (3) : 187.
362. MORTON W.E.,
«Occupational phenoxyethanol neurotoxicity : a report of three cases.»
J.Occup.Med. **1990** Jan. ; 32 (1) : 42-45.
Environmental Medicine Division, Oregon Health Sciences University, Portland 97201.
363. HEINDEL J.J., GULATI D.K., RUSSELL V.S., REEL J.R., LAWTON A.D., LAMB J.C. 4th.,
«Assessment of ethylene glycol monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice.»
Fundam.Appl.Toxicol. **1990** Nov. ; 15 (4) : 683-696.
Developmental and Reproductive Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina 27709.
364. LAMB J.C., REEL J.R., LAWTON A.D., FELDMAN D.B.,
«Reproductive toxicology. Ethylene glycol monophenyl ether.»
Environ.Health Perspect. **1997** Feb. ; 105 Suppl. 1 : 225-226.
365. VOGT T., LANDTHALER M., STOLZ W.,
«Generalized eczema in a 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine.»
Contact Dermatitis **1998** Jan. ; 38 (1) : 50-51.
Department of Dermatology, University of Regensburg, Germany.
366. MUSSHOF U., MADEJA M., BINDING N., WITTING U., SPECKMANN E.J.,
«Effects of 2-phenoxyethanol on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated ion currents.»
Arch.Toxicol. **1999** Feb. ; 73 (1) : 55-59.
Institut für Physiologie, Universität Münster, Germany.
367. BOHN S., BIRCHER A.J.,
«Phenoxyethanol-induced urticaria.»
Allergy **2001** Sep. ; 56 (9) : 922-923.
Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland.
368. HERNANDEZ B., ORTIZ-FRUTOS F.J., GARCIA M., PALENCIA S., GARCIA M.C., IGLESIAS L.,
«Contact urticaria from 2-phenoxyethanol.»
Contact Dermatitis **2002** Jul. ; 47 (1) : 54.
Department of Dermatology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain.
369. BIRNIE A.J., ENGLISH J.S.,
«2-phenoxyethanol-induced contact urticaria.»
Contact Dermatitis **2006** Jun. ; 54 (6) : 349.
Department of Dermatology, Queen's Medical Centre, Derby Road, Nottingham NG7 2UH, UK.
370. OPPEL T., SCHNUCH A.,
[«The most frequent allergens in allergic contact dermatitis.»]
[Article in German]
Dtsch.Med.Wochenschr. **2006** Jul. 14 ; 131 (28-29) : 1584-1589.
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und Hautarztpraxis in Friedberg, Bayern.
371. DASTYCHOVA E., NECAS M., VASKU V.,
«Contact hypersensitivity to selected excipients of dermatological topical preparations and cosmetics in patients with chronic eczema.»
Acta Dermatovenerol..Alp.Panonica Adriat. **2008** Jun. ; 17 (2) : 61-68.
First Department of Dermatovenerology, St. Anne Hospital, Pekarska 53, 656 91 Brno, Czech Republic.

372. VAUGHAN D.B., PENNING M.R., CHRISTISON K.W.,
«2-Phenoxyethanol as anaesthetic in removing relocating 102 species of fishes representing from Sea World to uShaka Marine World, South Africa. »
Onderstepoort J. Vet. Res. **2008** Sep. ; 75 (3) : 189-198.
Two Oceans Aquarium, Dock Road, Victoria and Alfred Waterfront, Cape Town, 8000, South Africa.
373. MACOVA S., DOLEZLOVA P., PISTEKOVA V., SVOBODOVA Z., BEDANOVA I., VOSLAROVA E.,
«Comparison of acute toxicity of 2-phenoxyethanol and clove oil to juvenile and embryonic stages of Danio rerio. »
Neuro Endocrinol. Lett. **2008** Oct. ; 29 (5) : 680-684.
Department of Veterinary Public Health and Toxicology, Faculty of Veterinary Hygiene and Ecology, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic.
374. ZIRWAS M., MOENNICH J.,
«Shampoos. »
Dermatitis **2009** Mar-Apr. ; 20 (2) : 106-110
Ohio State University, Columbus, USA.
375. BORDEL-GOMEZ M.T., MIRANDA-ROMERO A.,
[«Contact sensitization to Euxyl K-400. »] [Article in Spanish]
Actas Dermosifiliogr. **2009** Apr. ; 100 (3) : 201-204.
Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Virgen de la Concha. Zamora. Espana.
376. ZUG K.A., WARSHAW E.M., FOWLER J.F. Jr., MAIBACH H.I., BELSITO D.L., PRATT M.D., SASSEVILLE D., STORRS F.J., TAYLOR J.S., MATHIAS C.G., DELEO V.A., RIETSCHER R.L.,
«Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. »
Dermatitis **2009** May-Jun. ; 20 (3) : 149-160.
Dartmouth-Hitchcock Medical Center & Dartmouth Medical School, Lebanon, NH, USA.
377. LUJAN D., HERNANDEZ-MACHIN D., PENATE Y., BORREGO L.,
«Contact urticaria due to phenoxyethanol in an aftershave. »
Dermatitis **2009** Aug. ; 20 (4) : E10
Department of Dermatology, Hospital Universitario insular de Gran Canaria, Las Palmas, Spain.
378. NUNEZ ORJALES R., CARBALLAS VASQUEZ C., CARBALLADA GONZALEZ F., BOQUETE PARIS M.,
« 2-phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. »
J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. **2010** ; 20 (4) : 354-355.
Unit of Allergy, Xeral-Calde Hospital, Lugo, Spain.
379. REGULSKA M., POMIERNY B., BASTA-KAIM A., STAREK A., FILIP M., LASON W., BUDZISZEWSKA B.,
« Effects of ethylene glycol ethers on cell viability in the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line. »
Pharmacol. Rep. **2010** Nov-Dec. ; 62 (6) : 1243-1249.
Department of Experimental Neuroendocrinology, Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Smetna 12, PL 31-343 Krakow, Poland.
380. BARNETT J.B.,
«Immunosuppressive effects of tween 80 on mice. »
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. **1981** ; 66 (2) : 229-232.
381. GAJDOVA M., JAKUBOVSKY J., VALKY J.,
«Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats. »
Food Chem. Toxicol. **1993** Mar ; 31 (3) : 183-190.
Institute of Preventive and Clinical Medicine, Limbova, Bratislava.
382. BERGH M., MAGNUSSON K., NILSSON J.L., KARLBERG A.T.,
«Contact allergenic activity of Tween 80 before and after air exposure. »
Contact Dermatitis **1997** Jul. ; 37 (1) : 9-18.
Department of Occupational Health, National Institute for Working Life, Solna, Sweden.
383. HIRAMA S., TATSUIISHI T., IWASE K., NAKAO H., UMEBAYASHI C., NISHIZAKI Y., KOBAYASHI M., ISHIDA S., OKANO Y., OYAMA Y.,
«Flow-cytometric analysis on adverse effects of polysorbate 80 in rat thymocytes. »
Toxicology **2004** Jul. 1 ; 199 (2-3) : 137-143.
Department of Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Buntai University, Tokushima 770-8514, Japan.
384. NASSAR M.N., NESARIKAR V.N., LOZANO R., PARKER W.L., HUANG Y., PALANISWAMY V., XU W., KHASELEV N.,
« Influence of formaldehyde impurity in polysorbate 80 and PEG-300 on the stability of a parenteral formulation of BMS-204352 : identification and control of the degradation product. »
Pharm. Dev. Technol. **2004** ; 9 (2) : 189-195.
Biopharmaceutics Research and Development, Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, New Brunswick, New Jersey 08903, USA.
385. TATSUIISHI T., OYAMA Y., IWASE K., YAMAGUCHI J.Y., KOBAYASHI M., NISHIMURA Y., KANADA A., HIRAMA S.,
«Polysorbate 80 increases the susceptibility to oxidative stress in rat thymocytes. »
Toxicology **2005** Feb. 1 ; 207 (1) : 7-14.
Laboratory of Cellular Signaling, Faculty of Integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Tokushima 770-8502, Japan.
386. STEELE R.H., LIMAYE S., CLELAND B., CHOW J., SURANYI M.G.,
«Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. »
Nephrology (Carlton) **2005** Jun. ; 10 (3) : 317-320.
Department of Immunology, Liverpool Hospital, Liverpool BC, New South Wales, Australia.
387. COORS E.A., SEYBOLD H., MERK H.F., MAHLER V.,
«Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. »
Ann. Allergy Asthma Immunol. **2005** Dec. ; 95 (6) : 593-599.
Department of Dermatology, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany.
388. KAMINSKA R., MORTENHUMER M.,
«Allergic contact dermatitis from phenolsulfonphthalein in chlorhexidine solution. »
Contact Dermatitis **2007** Jun. ; 56 (6) : 358-360.
Department of Dermatology, Central Ostrobothnia Hospital District, Mariankatu 16-20, 67100 Kokkola, Finland.
389. ROBINSON M.M.,
« Transmissible encephalopathies and biopharmaceutical production. »
Dev. Biol. Stand. **1996** ; 88 : 237-241.
USDA-ARS Animal Disease Research Unit, Washington State University, Pullman, USA.
390. WOOD D.J., PADILLA A., GRIFFITHS E.,
« WHO Expert Committee on Biological Standardization : highlights of the 50th meeting, October 1999. »
Biologicals **2000** Sep. ; 28 (3) : 199-206.
Division of Virology, National Institute of biological Standards and Controls, South Mimms, Potters Bar, Herts, EN6 3QG, UK.
391. From the Centers for Disease Control and Prevention : Morbidity and Mortality Weekly Report.,
« Public Health Service Recommendations for the Use of Vaccines Manufactured With Bovine-Derived Materials. »
JAMA **2001** Dec. 7 ; 285 (5) : 532.
392. BRADLEY R.,
« TSE risk assessment for starting materials used during , or in the manufacture of vaccines for human use- a consultant's view of the commercial approach. »
Dev. Biol. (Basel) **2006** ; 123 : 335-345 ; discussion 349-354.
Private BSE Consultant, Guildford, UK.
393. VORBERG I., RAINES A., STORY B., PRIOLA S.A.,
« Susceptibility of common fibroblast cell lines to transmissible spongiform encephalopathy agents. »
J. Infect. Dis. **2004** Feb. 1 ; 189 (3) : 431-439. Epub 2004 Jan 21.
Laboratory of persistent Viral Diseases, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana 59840, USA.
394. LEBRUN M., HUANG H., LI X.,
« Susceptibility of cell substrates to PrPSc infection and safety control measures related to biological and biotherapeutic products. »
Prion **2008** Jan. ; 2 (1) : 17-22. Epub 2008 Jan 13.
Centre for Biologics Research, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada.
395. WHITEHOUSE M.W., ORR K.J., BECK F.W., PEARSON C.M.,
«Freund's adjuvants : relationship of arthritogenicity and adjuvant activity in rats to vehicle composition. »
Immunology **1974** Aug. ; 27 (2) : 311-330.
Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of California School of Medicine, Los Angeles, California, USA.
396. SMIALEK M., GAJKOWSKA B., OSTROWSKI R.P., PIOTROWSKI P.,
«Experimental squalene encephaloneuropathy in the rat. »
Folia Neuropathol. **1997** ; 35 (4) : 262-264.
Department of Neuropathology, Polish Academy of Sciences, Warszawa.
397. GAJKOWSKA B., SMIALEK M., OSTROWSKI R.P., PIOTROWSKI P., FRONTCZAK-BANIEWICZ M.,
«The experimental squalene encephaloneuropathy in the rat. »
Exp. Toxicol. Pathol. **1999** Jan. ; 51 (1) : 75-80.
The Laboratory of the Ultrastructure of the Nervous System, Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw.
398. ASA P.B., CAO Y., GARRY R.F.,

- «Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. »
Exp.Mol.Pathol. **2000** Feb. ; 68 (1) : 55-64.
Department of Microbiology, Tulane Medical School, 1430 Tulane Avenue,
New Orleans, Louisiana, 70112, USA.
399. CARLSON B.C., JANSSON A.M., LARSSON A., BUCHT A.,
LORENTZEN J.C.,
«The endogenous adjuvant squalene can induce a chronic T-cell-
mediated arthritis in rats. »
Am.J.Pathol. **2000** Jun. ; 156 (6) : 2057-2065.
Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
400. MATYAS G.R., WASSEF N.M., RAO M., ALVING C.R.,
«Induction and detection of antibodies to squalene. »
J.Immunol.Methods **2000** Nov. 1 ; 245 (1-2) : 1-14.
Department of Membrane Biochemistry, Walter Reed Army Institute of
Research, Silver Spring, MD 20910-7500, USA.
401. HOLMDAHL R., LORENTZEN J.C., LU S., OLOFSSON P.,
WESTER L., HOLMBERG J., PETTERSSON U.,
«Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models
for rheumatoid arthritis. »
Immunol.Rev. **2001** Dec. ; 184 : 184-202.
Section of Medical Inflammation Research, Lund University, Sweden.
402. HOLM B.C., SVELANDER L., BUCHT A., LORENTZEN J.C.,
«The arthritogenic adjuvant squalene does not accumulate in joints,
but gives rise to pathogenic cells in both draining and non-draining
lymph nodes. »
Clin.Exp.Immunol. **2002** Mar ; 127 (3) : 430-435.
Department of Medicine, Unit of Rheumatology, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden.
403. ASA P.B., WILSON R.B., GARRY R.F.,
«Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. »
Exp.Mol.Pathol. **2002** Aug. ; 73 (1) : 19-27.
Department of Microbiology, Tulane University Medical School, New Orleans,
Louisiana 70112, USA.
404. SATOH M., KURODA Y., YOSHIDA H., BEHNEY K.M. MIZUTANI
A., AKAOGI J., NACIONALES D.C., LORENSON T.D.,
ROSEBAUER R.J., REEVES W.H.,
«Induction of lupus autoantibodies by adjuvants. »
J.Autoimmun. **2003** Aug. ; 21 (1) : 1-9.
Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine,
University of Florida, P.O. Box 100221, 1600 SW Archer Road, Gainesville, FL
32610-0221, USA.
405. KURODA Y., AKAOGI J., NACIONALES D.C., WASDO S.C.,
SZABO N.J., REEVES W.H., SATOH M.,
«Distinctive patterns of autoimmune response induced by different
types of mineral oil. »
Toxicol.Sci. **2004** Apr. ; 78 (2) : 222-228. Epub 2004 Jan 12.
Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine,
University of Florida, Gainesville, Florida 32610-0221, USA.
406. MATYAS G.R., RAO M., PITTMAN P.R., BURGE R., ROBBINS
I.E., WASSEF N.M., THIVIERGE B., ALVING C.R.,
«Detection of antibodies to squalene : III. Naturally occurring
antibodies to squalene in human and mice. »
J.Immunol.Methods **2004** Mar ; 286 (1-2) : 47-67.
Department of Membrane Biochemistry, Walter Reed Army Institute of
Research, 503 Robert Grant Avenue, Silver Spring, MD 20910-7500, USA.
407. HOTOPF M., DAVID A., HULL L., NIKALAOU V., UNWIN C.,
WESSELY S.,
«Risk factors for continued illness among Gulf War veterans : a
cohort study. »
Psychol. Med. **2004** May ; 34 (4) : 747-754.
Gulf War Illness Research Unit, Guy's King's and St Thomas' School
of Medicine, King's College, London.
408. VOJDANI A., THRASHER J.D.,
«Cellular and humoral immune abnormalities in Gulf War veterans.»
Environ. Health Perspect. **2004** Jun. ; 112 (8) : 840-846.
Section of Neuroimmunology, Immunosciences Lab Inc., 8693 Wilshire
Boulevard, Suite 200, Beverly Hills, CA 90211, USA.
409. KURODA Y., NACIONALES D.C., AKAOGI J., REEVES W.H.,
SATOH M.,
«Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of
vaccine. »
Biomed.Pharmacother. **2004** Jun. ; 58 (5) : 325-337.
Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine,
University of Florida, ARB-R2-156, 1600SW Archer Road, P.O.Box 100221
Gainesville, Florida 32610-0221, USA.
410. PEAKMAN M., SKOWERA A., HOTOPF M.,
«Immunological dysfunction, vaccination and Gulf War illness. »
Philos.Trans.R.Soc.Lond.B.Biol.Sci. **2006** Apr. 29 ; 361 (1468) :
681-687.
Department of Immunobiology, King's College London, School of Medicine at
Guy's, UK.
411. BERNSTEIN D.I., EDWARDS K.M., DEKKER C.L., BELSHE R.,
TALBOT H.K., GRAHAM I.L., NOAH D.L., HE F., HILL H.,
«Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian
influenza H5N1 vaccine in adults. »
J.Infect.Dis. **2008** Mar 1 ; 197 (5) : 667-675.
Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA
412. VESIKARI T., PELLEGRINI M., KARVONEN A., GROTH N.,
BORKOWSKI A., O'HAGAN D.T., PODDA A.,
«Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young
children using MF59 adjuvant. »
Pediatr.Infect.Dis.J. **2009** Jul. ; 28 (7) : 563-571.
Vaccine Research Center, University of Tampere Medical School, Tampere,
Finland.
413. VESIKARI T., GROTH N., KARVONEN A., BORKOWSKI A.,
PELLEGRINI M.,
« MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children : safety
and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. »
Vaccine **2009** Oct. 23 ; 27 (45) : 6291-6295.
University of Tampere Medical School, Medical School / FM3, 33014 Tampere,
Finland.
414. PELLEGRINI M., NICOLAY U., LINDERT K., GROTH N., DELLA
CIOPPA G.,
«MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines :
integrated analysis from a large safety database. »
Vaccine **2009** Nov. 16 ; 27(49) : 6959-6965. Epub 2009 Sep 12.
Global Clinical Research & Development, Novartis Vaccines and Diagnostics,
53100 Sienna, Italy.
415. WADDINGTON C.S., WALKER W.T., OESER C., REINER A.,
JOHN T., WILKINS S., CASEY M., ECCLESTON P.E., ALLEN
R.J., OKIKE I., LADHANI S., SHEASBY E., HOSCHLER K.,
ANDREWS N., WAIGHT P., COLLINSON A.C., HEAT P.T., FINN
A., FAUST S.N., SNAPE M.D., MILLER E., POLLARD A.J.,
«Safety and immunogenicity of ASO3 adjuvanted split virion versus
non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children
aged 6 months-12 years : open label, randomised, parallel group,
multicentre study. »
BMJ. **2010** May 27 ; 340 : c649. doi: 10.1136/bmj.c2649.
Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford
OX3 7LJ.
416. CARMONA A., OMENACA F., TEJEDOR J.C., MERINO J.M.,
VAMAN T., DIEUSSAERT I., GILLARD P., ARISTEGUI J.,
«Immunogenicity and safety of ASO3-adjuvanted 2009 influenza A
H1N1 vaccine in children 6-35 months. »
Vaccine **2010** Aug. 16 ; 28 (36) : 5837-5844. Epub 2010 Jun 29.
Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, Spain.
417. BLACK S., DELLA CIOPPA G., MALFROOT A., NACCI P.,
NICOLAY U., PELLEGRINI M., SOKAL E., VERTRUYEN A.,
«Safety of MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza
vaccines in children and adolescents : an integrated analysis. »
Vaccine **2010** Oct. 21 ; 28 (45) : 7331-7336. Epub 2010 Sep 15.
Center for Global Health and Division of Infectious Diseases, Cincinnati
Children's Hospital, 3333 Burnet Ave, Cincinnati, OH 45326, USA.
418. WADDINGTON C.S., ANDREWS N., HOSCHLER K., WALKER
W.T., OESER C., REINER A., JOHN T., WILKINS S., CASEY M.,
ECCLESTON P.E., ALLEN R.J., OKIKE I., LADHANI S.,
SHEASBY E., WAIGHT P., COLLINSON A.C., HEAT P.T., FINN
A., FAUST S.N., SNAPE M.D., MILLER E., POLLARD A.J.,
«Open-label, randomised, parallel-group, multicentre study to
evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of an ASO3 (B)/
oil-in-water emulsion-adjuvanted (ASO3 (B)) split-virion versus non-
adjuvanted whole-virion H1N1 influenza vaccine in UK children 6
months to 12 years of age. »
Health Technol.Assess. **2010** Oct. ; 14 (46) : 1-130.
Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford,
UK.
419. MONTANA M., VERHAEGHE P., DUCROS C., TERME T.,
VANELLE P., RATHELOT P.,
«Safety Review : Squalene and Thimerosal in Vaccines. »
Therapie **2010** 11-12 ; 65 (6) : 533-541. Epub 2010 Dec 23.
Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicale, Faculté de Pharmacie,
Universités d'Aix-Marseille I, II et III, UMR-CNRS 6264, Laboratoires Chimie
Provence, Marseille, France.
420. MONTAGNANI S., TUCCORI M., LOMBARDO G., TESTI A.,
MANTARRO S., RUGGIERO E., BLANDIZZI C.,
«Autoimmune Hemolytic Anemia Following MF59-Adjuvanted
Influenza Vaccine Administration : A Report of Two Cases. »
Ann.Pharmacother. **2011** Jan. ; 45 (1) : e8. Epub 2010 Dec 28.
Tuscan Regional Centre of Pharmacovigilance, Interdepartmental Centre for
Research in Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, University
of Pisa, School of Medicine and Surgery, Pisa, Italy.
421. JAVELLE E., SOULIER B., BROSSET C., LORCY S., SIMON F.,
«Delayed focal lipotrophy after ASO3-adjuvanted influenza A
(H1N1) 2009 vaccine. »

- Vaccine **2011** Feb. 1 ; 29 (6) : 1123-1125. Epub 2010 Dec 18.
Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Laveran Military Teaching Hospital, 4, Boulevard Laveran, BP 60149, 13 384 Marseille Cedex 13, France.
422. BOSCH A.M.,
«Classical galactosemia revisited. »
J.Inherit.Metab.Dis. **2006** Aug. ; 29 (4) : 516-525. Epub 2006 Jul 11.
Department of Pediatrics, Division of Metabolic Disorders, Academic Medical Centre (G8 205), University Hospital of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands.
423. FRIDOVICH-KEIL J.L.,
«Galactosemia : the good, the bad, and the unknown. »
J.Cell.Physiol. **2006** Dec. ; 209 (3) : 701-705.
Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, 615 Michael Street, Atlanta, GA 30322, USA.
424. BERRY G.T.,
«Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. »
Ann.N.Y.Acad.Sci. **2008** ; 1135 : 112-117.
Division of Genetics, Children's Hospital Boston, Massachusetts 02115, USA.
425. DI STEFANO M., MICELI E., MAZZOCCHI S., TANA P., MORONI F., CORAZZA G.R.,
«Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. »
Neurogastroenterol.Motil. **2007** Nov. ; 19 (11) : 887-895. Epub 2007 Aug 17.
Department of Medicine, IRCCS S.Matteo Hospital, University of Pavia, Pavia, Italy.
426. HUTYRA T., IWANCZAK B.,
[«Determination of lactose intolerance frequency in children with food allergy. »] [Article in Polish]
Pol.Merkur.Lekarski. **2008** Oct. ; 25 (148) : 340-344.
Akademia Medyczna we Wrocławiu, II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia.
427. HUTYRA T., IWANCZAK B.,
[«Determination of milk and dairy products consumption and their connection with lactose malabsorption or lactose intolerance frequency in selected disorders of the alimentary tract in children. »] [Article in Polish]
Pol.Merkur.Lekarski. **2009** Feb. ; 26 (152) : 110-116.
Medical University of Wrocław, Department of Pediatrics, Poland.
428. PERINO A., CABRAS S., OBINU D., CAVALLI SFORZA L.,
«Lactose intolerance : a non-allergic disorder often managed by allergologists. »
Eur.Ann.Allergy Clin.Immunol. **2009** Feb. ; 41 (1) : 3-16.
Ospedale S. Luigi, Università degli Studi di Torino.
429. NOVILLO A., PERALTA D., DIMA G., BESASSO H., SOIFER L.,
[« Frequency of bacterial overgrowth in patients with clinical lactose intolerance. »] [Article in Spanish]
Acta Gastroenterol.Latinoam. **2010** Sep. ; 40 (3) : 221-224.
Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas), Buenos Aires, Argentina.
430. CAMPBELL A.K., MATTHEWS S.B., VASSEL N., COX C.D., NASEEM R., CHAICHI J., HOLLAND I.B., GREEN J., WANN K.T.,
«Bacterial metabolic 'toxins' : a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. »
Toxicology **2010** Dec. 30 ; 278 (3) : 268-276. Epub 2010 Sep 18.
Welsch School of Pharmacy, Cardiff University, King Edward VII Avenue, Cardiff CF103NB, UK.
431. CHANG K.A., JAZWAN B., LUK H.N., FUNG S.T., LEE J.H.,
«Bullous eruptions caused by extravasation of mannitol-- a case report. »
Acta Anaesthesiol.Sin. **2001** Dec. ; 39 (4) : 195-198.
First Department of Anesthesiology, Chang-Gung Memorial Hospital, Kaohsiung Medical Center, Kaohsiung, Taiwan.
432. HOLZER K., ANDERSON S.D., CHAN M.K., DOUGLASS J.,
«Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. »
Am.J.Respir.Crit.Care Med. **2003** Feb. 15 ; 167 (4) : 534-537. Epub 2002 Nov 27.
Department of Allergy, Alfred Hospital and Monash University, Prahran, Victoria, Australia.
433. BRANNAN J.D., GULLIKSSON M., ANDERSON S.D., CHEW N., KUMLIN M.,
«Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. »
Eur.Resp.J. **2003** Sep. ; 22 (3) : 491-496.
Department of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia.
434. BARBEN J., ROBERTS M., CHEW N., CARLIN J.B., ROBERTSON C.F.,
« Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma . »
Pediatr.Pulmonol. **2003** Dec. ; 36 (6) : 490-494.
Department of Respiratory Medicine, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia.
435. OSTERBERG R.E., SEE N.A.,
«Toxicity of excipients -- a Food and Drug Administration perspective.»
Int.J.Toxicol. **2003** Sep.-Oct. ; 22 (5) : 377-380.
Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Rockville, Maryland 20850, USA.
436. HEGDE V.L., VENKATESH Y.P.,
«Anaphylaxis to excipient mannitol : evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. »
Clin.Exp.Allergy **2004** Oct. ; 34 (10) : 1602-1609.
Department of Biochemistry and Nutrition, Central Food Technological Research Institute (CFTRI), Mysore, India.
437. DAVISKAS E., ANDERSON S.D., YOUNG I.H.,
«Inhaled mannitol changes the sputum properties in asthmatics with mucus hypersecretion. »
Respirology **2007** Sep. ; 12 (5) : 683-691.
Department of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, New South Wales, Australia.
438. HEGDE V.L., VENKATESH Y.P.,
«Generation of antibodies specific to D-mannitol, a unique haptenic allergen, using reductively aminated D-mannose-bovine serum albumin conjugate as the immunogen. »
Immunobiology **2007** ; 212 (2) : 119-128. Epub 2006 Dec 1.
Department of Biochemistry and Nutrition, Chaluvamba Vilas, Central Food Technological Research Institute (CFTRI), KRS Road, Mysore 570020, Karnataka State, India.
439. TSAI S.F., SHU K.H.,
« Mannitol-induced acute renal failure. »
Clin.Nephrol. **2010** Jul. ; 74 (1) : 70-73.
Department of Medicine, Division of Nephrology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.
440. FANG L., YOU H., CHEN B., XU Z., GAO L., LIU J., XIE Q., ZHOU Y., GU Y., LIN S., DING F.,
« Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma : a case-control study. »
Ren.Fail. **2010** Jul. ; 32 (6) : 673-679.
Division of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, PR China.
441. SEO W., OH H.,
« Alterations in serum osmolality, sodium, and potassium levels after repeated mannitol administration. »
J.Neurosci.Nurs. **2010** Aug. ; 42 (1) : 201-207.
Department of Nursing, Inha University, Incheon, Republic of Korea.
442. RUMESSEN J.J., GUDMAND-HOYER E.,
«Malabsorption of fructose-sorbitol mixtures. Interactions causing abdominal distress. »
Scand.J.Gastroenterol. **1987** May ; 22 (4) : 431-436.
443. NELIS G.F., VERMEEREN %A., JANSEN W.,
«Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. »
Gastroenterology **1990** Oct. ; 99 (4) : 1016-1020.
Department of Medicine, Sophia Ziekenhuis Zwolle, The Netherlands.
444. MISHKIN D., SABLASKAS L., YALOVSKY M., MISHKIN S.,
«Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia : comparison with lactose maldigestion/malabsorption. »
Dig.Dis.Sci. **1997** Dec. ; 42 (12) : 2591-2598.
Departement of Medicine, McGill University, Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada.
445. LADAS S.D., GRAMMENOS I., TASSIOS P.S., RAPTIS S.A.,
«Coincidental malabsorption of lactose, fructose and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. »
Dig.Dis.Sci. **2000** Dec. ; 45 (12) : 2357-2362.
Second Department of Internal Medicine, Athens University, Evangelismos Hospital, Greece.
446. FERNANDEZ-BANARES F., ESTEVE M., VIVER J.M.,
«Fructose-sorbitol malabsorption. »
Curr.Gastroenterol.Rep. **2009** Oct. ; 11 (5) : 368-374.
Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Barcelona, Spain.
447. KANNO J., MATSUOKA C., FURUTA K., ONODERA H., MIYAJIMA H., MAEKAWA A., HAYASHI Y.,

- «Tumor promoting effect of goitrogens on the rat thyroid. »
Toxicol.Pathol. **1990** ; 18 (2) : 239-246.
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan.
448. DE GROOT A.P., WILLEMS M.I., DE VOS R.H.,
 «Effect of high levels of brussels sprouts in the diet of rats. »
Food Chem.Toxicol. **1991** Dec. ; 29 (12) : 829-837.
Department of Biological Toxicology, TNO Toxicology and Nutrition Institute, Zeist, The Netherlands.
449. DE SOUSA A.B., MAIORCA P.C., GONCALVES I.D., MARQUES DE SA L.R., GORNIK S.L.,
 «Evaluation of effects of prenatal exposure to the cyanide and thiocyanate in wistar rats. »
Repro.Toxicol. **2007** Jun. ; 23 (4) : 568-577. Epub 2007 Jan 19.
Research Center for Veterinary Toxicology (CEPTOX), Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, University of Sao Paulo, Brazil.
450. SOTO-BLANCO B., STEGELMEIER B.L., PFISTER J.A., GARDNER D.R., PANTER K.E.
 «Comparative effects of prolonged administration of cyanide, thiocyanate and chokecherry (*Prunus virginiana*) to goats. »
J.Appl.Toxicol. **2008** Apr. ; 28 (3) : 356-363.
*Departamento de Ciencias Animais, Universidade Federal Rural do Semi*Arido, Mossoro, RN, Brazil.*
451. HARPER A.M., DUNNE M.J., SEGAL A.W.,
 «Purification of cytochrome b-245 from human neutrophils. »
Biochem.J. **1984** Apr. 15 ; 219 (2) : 519-527.
Department of Haematology, School of Medicine, University College London, London WC1E 6HX, U.K.
452. MADELIN T.M.,
 «The effect of a surfactant in media for the enumeration, growth and identification of airborne fungo. »
J.Appl.Bacteriol. **1987** Jul. ; 63 (1) : 47-52.
Department of Animal Husbandry, University of Bristol, Langford, UK.
453. ENNIS M., LORENZ W., GERLAND W.,
 «Modulation of histamine release from rat peritoneal mast cells by non-cytotoxic concentrations of the detergents Cremophor El (oxyethylated castor oil) and Triton X-100. A possible explanation for unexpected adverse drug reaction ? »
Agents Actions **1986** Apr. ; 18 (1-2) : 235-238.
454. MOSIN A.F., GABAL V.L., MAKAROVA Iu.M., MOSINA V.A.,
 [«Specificity of morphological changes and DNA degradation in the Ehrlich ascite carcinoma cells exposed to various damaging agents. »] [Article in Russian]
Tsitologija **1997** ; 39 (2-3) : 209-217.
455. VOCK E.H., LUTZ W.K., HORMES P., HOFFMANN H.D., VAMVAKAS S.,
 «Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and gamma-irradiation. »
Mutat.Res. **1998** Feb. 23 ; 413 (1) : 83-94.
Department of Toxicology, University of Würzburg, Germany.
456. MAKHUDOVA K.Kh., BOGDANOVA E.D., LEVITES E.V.,
 [«Triton X-100 induces heritable changes of morphological characters in *Triticum aestivum* L. »] [Article in Russian]
Genetika **2009** Apr. ; 45 (4) : 564-567.
457. DUARTE M., GIORDANI R.B., DE CARLI G.A., ZUANAZZI J.A., MACEDO A.J., TASCA T.,
 «A quantitative resazurin assay to determinate the viability of *Trichomonas vaginalis* and the cytotoxicity of organic solvents and surfactant agents. »
Exp.Parasitol. **2009** Oct. ; 123 (2) : 195-198. Epub 2009 Jul 18.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.
458. SHEORAIN V.S., NAGESWARA RAO T., SUBRAHMANYAM D.,
 «On the inhibition of lipoprotein lipase by Triton WR 1339. »
Enzyme **1980** ; 25 (2) : 81-86.
459. HAYASHI H., NIINOBE S., MATSUMOTO Y., SUGA T.,
 «Effects of Triton WR 1339 on lipoprotein lipolytic activity and lipid content of rat liver lysosomes. »
J.Biochem. **1981** Feb. ; 89 (2) : 573-579.
460. LARUSSO N.F., KOST L.J., CARTER J.A., BARHAM S.S.,
 «Triton WR-1339, a lysosomotropic compound, is excreted into bile and alters the biliary excretion of lysosomal enzymes and lipids. »
Hepatology **1982** Mar.-Apr. ; 2 (2) : 209-215.
461. KUO J.H., JAN M.S., CHIU H.W.,
 «Cytotoxic properties of tyloxapol. »
Pharm.Res. **2006** Jul. ; 23 (7) : 1509-1516. Epub 2006 Jun 21.
Graduate Institute of Pharmaceutical Science, Chia Nan University of Pharmacy and Science, 60 Erh-Jen Road, Sec. 1, Jen-Te, Tainan, 717, Taiwan.
462. ABE C., IKEDA S., UCHIDA T., YAMASHITA K., ICHIKAWA T.,
 «Triton WR1339, an inhibitor of lipoprotein lipase, decreases vitamine E concentration in some tissues of rats by inhibiting its transport to liver. »
J.Nutr. **2007** Feb. ; 137 (2) : 345-350.
Department of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, Nissin 470-0196, Japan.
463. LEVINE S., SALTZMAN A.,
 «A procedure for inducing sustained hyperlipemia in rats by administration of a surfactant. »
J.Pharmacol.Toxicol.Methods **2007** Mar.-Apr. ; 55 (2) : 224-226. Epub 2006 Jun 3.
Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, 140 Old Orangeburg Road, Orangeburg, NY 10962, USA.
464. KRISTI J., TESKAC K., MILEK M., MLINARIC-RASCAN I.,
 «Surface active stabilizer tyloxapol in colloidal dispersions exerts cytostatic effects and apoptotic dismissal of cells. »
Toxicol.Appl.Pharmacol. **2008** Oct. 15 ; 232 (2) : 218-225. Epub 2008 Jul 8.
University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Askerceva 7, 1000 Ljubljana, Slovenia.
465. PILETTE J.,
 « Nous te protégerons ! La poliomyélite... Quel vaccin ? Quel risque ? »
 Edit. de l'Aronde. 15 octobre **1997**. D/1997/6688/03.
466. PILETTE J.,
 « Het Poliovaccin...Wonder ? of Ramp ? »
 10 janvier **2000** .
 Ed. de L'Aronde, 4280 Avin-Hannut. D/2000/6688/01.
467. GEORGESCU M.M., DELPEYROUX F., TARDY-PANIT M., BALANANT J., COMBIESCU M., COMBIESCU A.A., GUILLOT S., CRAINIC R.,
 « High diversity of poliovirus strains isolated from the central nervous system from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. »
J.Virol. **1994** Dec. ; 68 (12) : 8089-8101.
Epidémiologie Moléculaire des Entérovirus, Institut Pasteur, Paris, France and Institut Cantacuzino, Bucharest, Romania.
468. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., FERREIRA F.C., SCHATZMAYR H.G., DA SILVA E.E.,
 « Genomic characterization of type 1 Sabin-related polioviruses isolated in Brazil. »
Acta Virol. **1995** Feb. ; 39 (1) : 23-29.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.
469. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., FERREIRA F.C., SCHATZMAYR H.G., DA SILVA E.E.,
 « Genomic characterization of type 3 polioviruses isolated from vaccine-associated poliomyelitis cases in Brazil. »
Braz.J.Med.Biol.Res. **1995** Feb. ; 28 (2) : 195-200.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.
470. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., FERREIRA F.C., SCHATZMAYR H.G., DA SILVA E.E.,
 « Genomic characterization of type 2 polioviruses isolated from vaccine-associated poliomyelitis cases in Brazil. »
Braz.J.Med.Biol.Res. **1995** Jul. ; 28 (7) : 733-742.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.
471. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., SCHATZMAYR H.G.,
 « Sabin-related poliovirus vaccine strains isolated from transverse myelitis cases in Brazil. »
Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo **1995** Nov.-Dec. ; 37 (6) : 543-545.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.
472. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., FERREIRA F.C., OLIVEIRA M.J., SCHATZMAYR H.G., DA SILVA E.E.,
 « Poliovirus type 1 isolated from a vaccine-associated case of paralytic poliomyelitis in Brazil. »
Braz.J.Med.Biol.Res. **1996** Jan. ; 29 (2) : 15-18.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.
473. FRIEDRICH F., FILIPPIS A.M., SCHATZMAYR H.G.,
 « Temporal association between the isolation of Sabin-related poliovirus vaccine strains and the Guillain-Barré syndromel. »
Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo **1996** Jan.-Feb. ; 38 (1) : 55-58.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

474. FRIEDRICH F., F
«Rare adverse events associated with oral poliovirus vaccine in Brazil.»
Braz.J.Med.Biol.Res. **1997** ; 30 (6) : 695-703.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, 21040-360 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
475. FRIEDRICH F., F
«Neurologic complications associated with oral poliovirus vaccine and genomic variability of the vaccine strains after multiplication in humans.»
Acta Virol. **1998** Jun. ; 42 (3) : 187-194.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, 21040-360 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
476. MULDER M.N., REIMERINK J.H., STENVIK M., ALAEDDINOGLU I., VA DER AVOORT H.G., HOVI T., KOOPMANS M.P.,
« A Sabin vaccine-derived field isolate of poliovirus type 1 displaying aberrant phenotypic and genetic features, including a deletion in antigenic site 1. »
J.Gen.Virol. **1999** Apr. ; 80 (Pt 4) : 907-916.
Enterovirus laboratory, Department of Virology, national Public Health Institute (KTL), Helsinki, Finland.
477. FRIEDRICH F., F
«Molecular evolution of oral poliovirus vaccine strains during multiplication in humans and possible implications for global eradication of poliovirus.»
Acta Virol. **2000** Apr. ; 44 (2) : 109-117.
Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, 21040-360 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
478. SHULMAN L.M., MANOR Y., HANDSHER R., DELPEYROUX F., McDONOUGH M.J., HALMUT T., SILBERSTEIN I., ALFANDARI J., QUAY J., FISHER T., ROBINOV J., KEW O.M., CRAINIC R., MENDELSON E.,
« Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel. »
J.Clin.Microbiol. **2000** Oct. ; 38 (10) : 3729-3734.
Central Virology Laboratory, Public Health Laboratories, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 52621, Israel.
479. YOSHIDA H., HORIE H., MATSUURA K., MIYAMURA T.,
« Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. »
Lancet **2000** Oct. 28 ; 356 (9240) : 1461-1463.
Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, Musashimurayama, Tokyo, Japan.
480. MARTIN J., FERGUSON G.L., WOOD D.J., MINOR P.D.,
« Risks of reintroduction of polio after eradication: the vaccine origin of an outbreak of type 3 poliomyelitis. »
Dev.Biol. (Basel) **2001** ; 105 : 83-82.
Division of Virology, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire, UK.
481. CUERVO N.S., GUILLOT S., COMBIESCU M., AUBERT-COMBIESCU A., SEGHER M., CARO V., CRAINIC R., DELPEYROUX F.,
« Genomic features of intertypic recombinant sabin poliovirus strains excreted by primary vaccinees. »
J.Virol. **2001** Jul. ; 75 (13) : 5740-5751.
Epidémiologie moléculaire des Entérovirus, Institut Pasteur, 28, rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.
482. JIMENEZ P., MAS P.J., SARMIENTO L.R., BELLO M., PALOMERA R.E., BARRIOS J.,
[« Contribution to knowledge about the permanence and circulation of poliovirus vaccine in the environment. »] [Article in Spanish]
Rev.Cubana Med.Trop. **2001** May-August. ; 53 (2) : 118-121.
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Ciudad de La Habana, Cuba.
483. GEORGOPOULOU A., MARKOULATOS P.,
« Sabin type 2 polioviruses with intertypic vaccine / vaccine recombinant genomes. »
Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. **2001** Nov. ; 20 (11) : 792-799.
Enterovirus Reference Center for South Greece, Department of Virology, Hellenic Pasteur Institute, Athens.
484. BELETSKAIA T.S., SAMOILOVICH E.O., KOROTKOVA E.A., SCHELENOK E.P., FEL'DMAN E.V.,
[« Mutation and recombination variability of vaccine polioviruses isolated in Belarus (1960-1999). »] [Article in Russian]
Mol.Gen.Mikrobiol.Virusol. **2002** ; (1) : 24-31.
Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of republic of Belarus, Minsk.
485. CHERKASOVA E.A., KOROTKOVA E.A., YAKOVENKO M.L., IVANOVA O.E., EREMEEVA T.P., CHUMAKOV K.M., AGOL V.I.,
« Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. »
J.Virol. **2002** Jul. ; 76 (13) : 6791-6799.
A.N. Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology, Moscow State University, Moscow 119899.
486. MARTIN J., SAMOILOVICH E., DUNN G., LACKENBY A., FELDMAN E., HEATH A., SVIRCHEVSKAYA E., COOPER G., YERMALOVICH M., MINOR P.D.,
« Isolation of an intertypic poliovirus capsid recombinant from a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. »
J.Virol. **2002** Nov. ; 76 (21) : 10921-10928.
Division of Virology, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire, United Kingdom.
487. DAHOUROU G., GUILLOT S., LE GALL O., CRAINIC R.,
« Genetic recombination in wild-type poliovirus. »
J.Gen.Virol. **2002** Dec. ; 83 (Pt12) : 3103-3110.
Epidémiologie Moléculaire des Entérovirus, Institut Pasteur, Paris, France IPV, IBVM, INRA Bordeaux-Aquitaine, BP 81, 33883 Villenave d'Ornon Cedex, France.
488. BLOMQUIST S., BRUU A.L., STENVIK M., HOVI T.,
« Characterization of a recombinant type 3/type 2 poliovirus isolated from a healthy vaccinee and containing a chimeric capsid protein VP1. »
J.Gen.Virol. **2003** Mar. ; 84 (Pt3) : 573-580.
Department of Microbiology, Enterovirus Laboratory, National Public Health Institute (KTL), Mannerheimintie 166, 00300 Helsinki, Finland.
489. LIU H.M., ZHENG D.P., ZHANG L.B., OBERSTE M.S., KEW O.M., PALLANSCH M.A.,
« Serial recombination during circulation of type 1 wild-vaccine recombinant polioviruses in China. »
J.Virol. **2003** Oct. ; 77 (20) : 10994-101005.
Division of viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA.
490. PERTINACOVA J., BOHMOVA E., SOBOTOVA Z.,
[« Isolation of highly divergent vaccine strains of polioviruses in Slovakia. »] [Article in Slovak]
Epidemiol.Mikrobiol.Imunol. **2004** Feb. ; 53 (1) : 22-24.
Statny fakulturny zdravotny ustav hl. mesta SR Bratislava, Bratislava.
491. VINJE J., GREGORICUS N., MARTIN J., GARY H.E. Jr., CACERES V.M., VENCZEI L., MACADAM A., DOBBINS J.G., WAIT D., KO G., LANDAVERDE M., KEW O., SOBSEY M.D.,
« Isolation and characterization of circulating type 1 vaccine-derived poliovirus from sewage and stream waters in hispaniola. »
J.Infect.Dis. **2004** Apr. 1 ; 189 (7) : 1168-1175. Epub 2004 Mar 16.
Department of Environmental Sciences and Engineering, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7431, USA.
492. BLOMQUIST S., SAVOLAINEN C., LAINE P., HIRTIO P., LAMMINSALO E., PENTTILA E., JOKS S., ROIVAINEN M., HOVI T.,
« Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. »
J.Virol. **2004** May ; 78 (9) : 4876-4883.
Department of Microbiology, Enterovirus Laboratory, National Public Health Institute (KTL), Mannerheimintie 166, 00300 Helsinki, Finland.
493. ROUSSET D., RAKOTO-ANDRIANARIVELU M., RAZAFINDRATSIMANDRESY R., BALANANT J., DELPEYROUX F.,
[« Poliovirus vaccination and emergence of recombinant vaccine derived from vaccinal strains in Madagascar. »] [Article in French]
Med.Mal.Infect. **2004** Jun. ; 34 Suppl 1 : S 65-66.
Institut Pasteur de Madagascar, Antananarive, République de Madagascar.
494. SHIMIZU H., THORLEY B., PALADIN F.J., BRUSSEN K.A., STAMBOS V., YUEN L., UTAMA A., TANO Y., ARITA M., YOSHIDA H., YONEYAMA T., BENEGAS A., ROESEL S., PALLANSCH M., KEW O., MIYAMURA T.,
« Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. »
J.Virol. **2004** Dec. ; 78 (24) : 13512-13521.
Department of Virology II, national institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.
495. MARTIN J., ODOOM K., TUIE G., DUNN G., HOPEWELL N., COOPER G., FITZHARRIS C., BUTLER K., HALL W.W., MINOR P.D.,
« Long-term excretion of vaccine-derived poliovirus by a healthy child. »
J.Virol. **2004** Dec. ; 78 (24) : 13839-13847.
Division of virology, National Institute for Biological Standards and control, Blanche Lane, Potters bar, Hertfordshire EN6 3QG, United Kingdom.
496. CHERKASOVA E.A., YAKOVENKO M.L., REZAPKIN G.V., KOROTKOVA E.A., IVANOVA O.E., EREMEEVA T.P., KRASNOPROSHINA L.I., ROMANENKOVA N.I., ROZAEVA N.R., SIROTA L., AGOL V.I., CHUMAKOV K.M.,

- « Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in a immunodeficient child : an insight into the nature evolution of oral polio vaccine. »
J.Virol. 2005 Jan. ; 79 (2) : 1062-1070.
Center for Biologics Evaluation and research, Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, HFM-470, Rockville, MD 20852-1448, USA.
497. YE X.F., TONG Y.B., SU F., REN G., LIU M., XU W.B., YAN D.M., ZHANG Y., ZHANG L., ZHANG D.Y., ZOU J., YU H., [« Study on a epidemic caused by the vaccine-derived poliovirus circulation in Guizhou province, 2004. »] [Article in Chinese] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2005 Aug. ; 26 (8) : 554-558.
Center for Disease Control and Prevention of Guizhou Province, Guiyang 550004, China.
498. PAVLOV D.N., VAN ZYL W.B., VAN HEERDEN J., GRABOW W.O., EHLERS M.M.,
 « Prevalence of vaccine-derived polioviruses in sewage and river water in South Africa. »
Water Res. 2005 Sep. ; 39 (14) : 3309-3319.
Department of medical Virology, University of Pretoria/NHLS, P.O. Box 2034, Pretoria 0001, South Africa.
499. ARITA M., ZHU S.L., YOSHIDA H., YONEYAMA T., MIYAMURA T., SHIMIZU H.,
 « A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus species C in the viral polymerase coding region. »
J.Virol. 2005 Oct. ; 79 (20) : 12650-12657.
Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, Musashimurayama-shi, Tokyo, Japan.
500. SHULMAN L.M., MANOR Y., SOFER D., SWARTZ T., MENDELSON E.,
 « Oral poliovaccine : will it help eradicate polio or cause the next epidemic ? »
Isr.Med.Assoc.J. 2006 May ; 8 (5) : 312-315.
Central virology Laboratory, Public Health Services, Ministry of Health, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel.
501. MARTIN J.,
 « Vaccine-derived poliovirus from long term excretors and the end game of polio eradication. »
Biologicals 2006 Jun. ; 34 (2) : 117-122. Epub 2006 May 2.
Division of Virology, National Institute for biological Standards and Control, Blanche lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, United Kingdom.
502. LIANG X., ZHANG Y., XU W., WEN N., ZUO S., LEE L.A., YU J.,
 « An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China. »
J.Infect.Dis. 2006 Sep. 1 ; 194 (5) : 545-551. Epub 2006 Jul 26.
National Immunization Programme, China center for Disease Control and Prevention, Beijing, People's Republic of China, 100044.
503. DEDEPSIDIS E., KARAKASILIOTIS I., PAXIMADI E., KYRIAKOPOULOU Z., KOMIOTIS D., MARKOULATOS P.,
 « Detection of unusual mutation within the VP1 region of different re-isolate of poliovirus Sabin vaccine. »
Virus Genes 2006 Oct. ; 33 (2) : 183-191.
Department of biochemistry & Biotechnology, School of Health Sciences, University of Thessaly, Ploutonos 26 & Aioulou, 41221 Larissa, Greece.
504. BAICUS A., COMBIESCU M., PERSU A., OPRISAN G., AUBERT-COMBIESCU A., DELPEYROUX F.,
 « The molecular characterization of poliovirus strains by the RT-PCR-RFLP assay and its use in the active surveillance for acute flaccid paralysis cases in Romania between 2001-2006. »
Roum.Arch.Microbiol.Immunol. 2006 Jul.-Dec. ; 65 (3-4) : 120-130.
National Institute of research-Development for Microbiology and Immunology Cantacuzino-National Polio laboratory, Bucharest, Romania.
505. PAVLOV D.N., VAN ZYL W.B., VAN HEERDEN J., KRUGER M., BLIGNAUT L., GRABOW W.O., EHLERS M.M.,
 « Prevalence of vaccine-derived polioviruses in stools of immunodeficient children in South Africa. »
J.Appl.Microbiol. 2006 Dec. ; 101 (6) : 1367-1379.
Department of Medical Virology, University of Pretoria, Pretoria, South Africa.
506. SHULMAN L.M., MANOR Y., SOFER D., HANDSHER R., SWARTZ T., DELPEYROUX F., MENDELSON E.,
 « Neurovirulent vaccine-derived polioviruses in sewage from highly immune populations. »
PLoS One 2006 Dec 20 ; 1 : e69.
Central Virology Laboratory, Public Health Services, Ministry of Health, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel.
507. COMBIESCU M., GUILLON S., PERSU A., BAICUS A., PITIGOI D., BALANANT J., OPRISAN G., CRAINIC R., DELPEYROUX F., AUBERT-COMBIESCU A.,
 « Circulation of a type 1 recombinant vaccine-derived poliovirus strain in a limited area in Romania. »
Arch.Virol. 2007 ; 152 (4) : 727-738. Epub 2007 Jan 3.
Cantacuzino National Institute of research-Development for Microbiology and Immunology, Bucharest, Romania.
508. BOOT H.J., SONNSMA J., VAN NUNEN F., ABBINK F., KIMMAN T.G., BUISMAN A.M.,
 « Determinants of monovalent oral polio vaccine mutagenesis in vaccinated elderly people. »
Vaccine 2007 Jun 11 ; 25 (24) : 4706-4714. Epub 2007 Apr 20.
Laboratory of vaccine-preventable Diseases, national Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.
509. ADU F., IBER J., BUKBUK D., GUMEDE N., YANG S.J., JORBA J., CAMPAGNOLI R., SULE W.F., YANG C.F., BURNS C., PALLANSCH M., HARRY T., KEW O.,
 « Isolation of recombinant type 2 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from a nigerian child. »
Virus Res. 2007 Jul. ; 127 (1) : 17-25. Epub 2007 Apr 20.
National Poliovirus Laboratory, Department of Virology, College of Medicine, University of Ibadan, UCH, Ibadan, Oya State, Nigeria.
510. IVANOVA O.E., EREMEEVA T.P., LESHCHINSKAIA E.V., KOROTKOVA E.A., IAKOVENKO M.L., CHERNIAVSKAIA O.P., CHERKASOVA E.A., DRAGUNSKAIA E.M., DEKONENKO E.P., MARTYSENKO I.N., KRASNOPROSHINA L.I., SOROKINA M.P., [« Paralytic poliomyelitis in Russian Federation in 1998-2005. »] [Article in Russian]
Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol. 2007 Sep-Oct. ; (5) : 37-44.
511. PAXIMADI E., KARAKASILIOTIS I., BOLANAKI E., KRIKELIS A., MARKOULATOS P.,
 « Vaccine derived bi- and multi-recombinant Sabin strains. »
Virus Genes 2007 Dec. ; 35 (3) : 541-548. Epub 2007 August 7.
Department of Biochemistry and Biotechnology, School of health Sciences, University of Thessaly, Ploutonos 26 & Aioulou, 41221 Larissa, Greece.
512. RAKOTO-ANDRIANARIVELO M., GUILLON S., IBER J., BALANANT J., BLONDEL B., RIQUET F., MARTIN J., KEW O., RANDRIAMANALINA B., RAZAFINIMPIASA L., ROUSSET D., DELPEYROUX F.,
 « Co-circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar. »
PLoS Pathog. 2007 Dec. ; 3 (12) : e191.
Unité de virologie Médicale, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
513. BLONDEL B., AUTRET A., BRISAC C., PELLETIER I., MARTIN-LATIL S., JEGOUIC S., BESSAUD M., JOFFRET M.L., BALANANT J., COLBERE-GARAPIN F., DELPEYROUX F.,
 « Evaluation génétique du poliovirus : succès et difficultés de l'éradication de la poliomyélite paralytique. »
Med.Trop.(Mars) 2008 Apr. ; 68 (2) : 189-202.
Unité Biologie des Virus Entériques, Institut Pasteur Paris, France.
514. PAXIMADI E., KARAKASILIOTIS I., PAPAVENTSIS D., PAPAGEORGIOU G., MARKOULATOS P.,
 « Recombinant Sabin environmental isolates in Greece and Cyprus. »
J.Appl.Microbiol. 2008 Apr. ; 104 (4) : 1153-1162. Epub 2007 Nov 21.
Department of Biochemistry and Biotechnology, Microbiology-Virology Laboratory, University of Thessaly, Larissa, Greece.
515. RAKOTO-ANDRIANARIVELO M., GUMEDE N., JEGOUIC S., BALANANT J., ANDRIAMAMONJY S.N., RABEMANANTSOA S., BIRMINGHAM M., RANDRIAMANALINA B., NKOLOMONI L., VENTER M., SCHOUB B.D., DELPEYROUX F., REYNES J.M.,
 « Reemergence of recombinant vaccine-derived poliovirus outbreak in Madagascar. »
J.Infect.Dis. 2008 May 15 ; 197 (10) : 1427-1435.
Unité de Virologie, Institut Pasteur de Madagascar, Madagascar.
516. MUELLER J.E., BESSAUD M., HUANG Q.S., MARTINEZ L.C., BARRIL P.A., MOREL V., BALANANT J., BOCACAO J., HEWITT J., GESSNER B.D., DELPEYROUX F., NATES S.V.,
 « Environmental poliovirus surveillance during oral poliovirus vaccine and inactivated poliovirus vaccine use in Cordoba Province, Argentina. »
Appl.Environ.Microbiol. 2009 Mar ; 75 (5) : 1395-1401. Epub 2009 Jan 5.
Agence de médecine Préventive, Paris, France.
517. YAN D.M., ZHU S.L., ZHANG Y.,
 [« Analysis on identification and genetic character of type I vaccine-derived poliovirus in Shanxi province in 2007. »] [Article in Chinese]
Zhongguo Yi Miao He Mian Yi 2009 Apr. ; 15 (2) : 131-134.
World health Organization Western Pacific Region Reference Polio Laboratory, Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China.

518. JEGOUIE S., JOFFRET M.L., BLANCHARD C., RIQUET F.B., PERRET C., PELLETIER I., COLBERE-GARAPIN F., RAKOTO-ANDRIANARIVELO M., DELPEYROUX F.,
« Recombination between polioviruses and co-circulating Coxsackie A viruses : role in the emergence of pathogenic vaccine-derived polioviruses. »
PLoS Pathog. **2009** May ; 5 (5) : e1000412. Epub 2009 May 1.
Institut Pasteur, Unité de Biologie de sVirus Entériques, Paris, France.
519. MINOR P.,
« Vaccine-derived poliovirus (VDPV) : Impact on poliomyelitis eradication. »
Vaccine **2009** May 5 ; 27 (20) : 2649-2652. Epub 2009 Mar 3.
Division of Virology, National Institute for Standards and Control, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire EN6 3QG, UK.
520. VAN DER SANDEN S., PALLANSCH M.A., VAN DE KASTEEL J., EL-SAYED N., SUTTER R.W., KOOPMANS M., VAN DER AVOORT H.,
« Shedding of vaccine viruses with increased antigenic and genetic divergence after vaccination of newborns with monovalent type 1 oral poliovirus vaccine. »
J.Virol. **2009** Sep. ; 83 (17) : 8693-8704. Epub 2009 Jun 10.
National Institute for Public Health and the Environment, P.O. Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands.
521. PLIAKA V., DEDEPSIDIS E., KYRIAKOPOULOU Z., PAPADI G., TSAKOGIANNIS D., PRATTI A., LEVIDIOTOU-STEFANO S., MARKOULATOS P.,
« Growth kinetic analysis of bi-recombinant poliovirus vaccine strains. »
Virus Genes **2010** Apr. ; 405 (2) : 200-211. Epub 2010 Jan 21.
Department of Biochemistry and Biotechnology, School of health Sciences, University of Thessaly, Ploutonos 26 & Aioulou, 41221 Larissa, Greece.
522. ROIVAINEN M., BLOMQUIST ZS., AL-HELLO H., PAANANEN A., DELPEYROUX F., KUUSI M., HOVI T.,
« Highly divergent neurovirulent vaccine-derived polioviruses of all three serotypes are recurrently detected in Finnish sewage. »
Euro Surveill. **2010** May 13 ; 15 (19) : pii / 19566.
National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland.
523. MANIRAKIZA A., PICARD E., NGBALE R., MENARD D., GOUANDJIKI-VASILACHE I.,
« OPV strains circulation in HIV infected infants after national Immunisation Days in Bangui, Central African Republic. »
BMC Res. Notes **2010** May 18 ; 3 : 136.
Virology Unit, Institut Pasteur de bangui, Avenue Pasteur, BP 923, Bangui, Central African Republic.
524. AN J.J., ZHU H., YAN D.M.,
[« Analysis on genetic characteristic of type I poliovirus in China in 2009. »] [Article in Chinese]
Zhongguo Yi Miao He Mian Yi **2010** Apr. ; 16 (2) : 115-121.
World Health Organization Western Pacific Region Regional Reference Polio Laboratory, Istate Key Laboratory for Molecular Virology & Genetic Engineering, Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China.
525. PLIAKA V., DEDEPSIDIS E., KYRIAKOPOULOU Z., MPIRLI K., TSAKOGIANNIS D., PRATTI A., LEVIDIOTOU-STEFANO S., MARKOULATOS P.,
« A new RT-PCR assay for the identification of the predominant recombination types in 2C and 3D genomic regions of vaccine-derived poliovirus strains. »
Mol.Cell.Probes **2010** Jun. ; 24 (3) : 115-123. Epub 2009 Dec 3.
University of Thessaly, School of Health Sciences, Department of Biochemistry & Biotechnology, Ploutonos 26 & Aioulou, Larissa, Greece.
526. GRIFFIN D.E.,
« Emergence and re-emergence of viral diseases of the central nervous system. »
Prog.Neurobiol. **2010** Jun. ; 91 (2) : 95-101. Epub 2009 Dec 10.
W.Harry Feinstone Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 615 N. Wolfe St E5132, Baltimore, MD, USA.
527. SHIMIZU H.,
[« The lost decade of global polio eradication and moving forward. »]
[Article in Japanese]
Uirusu **2010** Jun. ; 60 (1) : 49-58.
Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan.
528. RAIPUT M., SHARMA L.,
« The threat of vaccine associated poliomyelitis in India : Medicolegal issues involved. »
Hum.Vaccin. **2010** Dec 1 ; 6 (12) : 1071-1075. Epub 2010 Dec 1.
Department of CommunityMedicine, Pt.B.D. Sharma Post-Graduate Institute of Medical Sciences, University of Health Sciences, Rohtak, Haryana, India.
529. PLIAKA V., ACHILLEOS C., KYRIAKOPOULOU Z., TSAKOGIANNIS D., RUETHER I.G., GARTZONICA C., LEVIDIOTOU-STEFANO S., MARKOULATOS P.,
« Determination of antigenic properties of vaccine derived poliovirus strains. »
Vaccine **2010** dec 10 ; 29 (1) : 26-33. Epub 2010 Oct 23.
University of Thessaly, School of Health Sciences, Department of Biochemistry& Biotechnology, Microbiology-Virology Laboratory, Ploutonos 26 & Aioulou, 41221 Larissa, Greece.
530. KALTER S.S., HEBERLING R.L.,
« Viral Flora of Tissue Sources- Simian and Human. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 2 : 149-160.
Division of Microbiology and Infectious Diseases, South West Foundation for Research and Education, San Antonio, Texas 78206.
531. HSIUNG G.D.,
« Detection of Latent Viruses in Kidney Tissues. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 4 : 351-353.
New York University School of Medicine, New York, New York 10016 and Veterans Administration Hospital, West Haven, Connecticut 06516.
532. LENNETTE E.H.,
« Viral Oncogenicity and Viral Vaccines-General Comments. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 4 : 439-444.
Chief, Viral and Rickettsial Disease Laboratory, California State Department of Public Health, Berkeley, California 94704.
533. RABSON A.S.,
« Viral Oncogenicity and viral Vaccines-General Comments. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 4 : 445-446.
Pathologie Anatomy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014.
534. ROBBINS F.C.,
« Monitoring vaccines for Human Oncogenicity-Discussion. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 5 : 457-461.
School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106.
535. PERKINS F.T.,
« Vaccines Produced in Diploid Cell Lines-Discussion. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 5 : 495-501.
Medical Research Council Laboratories, Holly Hill, Hampstead, London, England.
536. FOX J.P.,
« Experience with vaccines. General Comments. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 5 : 535-544.
Department of Preventive Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington 98155.
537. SIGEL M.M., VON MAGNUS H.,
« Characteristics of Cell Culture Systems. Viral Flora of Tissue Sources and Tissue and Medium Antigens in Vaccines-Summary. »
National Cancer Institute, Monograph 29 , Cell Culture for Vaccine Production **1968** Dec. ; 6 : 551-554.
The Variety Children's Research Foundation, Miami, Florida 33155, and Statens Seruminstitut, Copenhagen, Denmark.
538. EDDY B.E., BORMAN G.S., GRUBBS G.E., YOUNG R.D.,
« Identification of the oncogenic substance in rhesus monkey kidney cell cultures as Simian virus 40. »
Virology **1962** ; 17 : 65-75.
Division of Biologicals Standards, National Institute of Health, Bethesda, Maryland.
539. KOPROWSKI H., PONTEN J.A., JENSEN F., RAVDIN R.G., MOORHEAD P., SASKELA E.,
« Transformation of cultures of human tissue infected with simian virus SV40. »
J.Cellular Comp.Physiol. **1963** ; 59 : 281-292.
The Wistar Institute of Anatomy and Biology, 36th Street at Spruce, Philadelphia 4, Pennsylvania.
540. FRAUMENI J.F. Jr., EDERER F., MILLER R.W.,
« An evaluation of the carcinogenicity of simian virus 40 in man. »
JAMA **1963** Aug. 31 ; 185 : 713-718.
541. WEINER L.P., HERNDON R.M., NARAYAN O., JOHNSON R.T.,
« Further studies of a simian virus 40-like virus isolated from human brain. »
J.Virol. **1972** Jul. ; 10 (1) : 147-149.
Department of Neurology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205.
542. HEINONEN O.P., SHAPIRO S., MONSON R.R., HARTZ S.C., ROSENBERG L., SLONE D.,

- « Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. »
Internat.J.Epidem. **1973** ; 2 (3) : 229-235.
543. FARWELL J.R., DOHRMANN G.J., MARRETT L.D., MEIGS J.W.,
 « Effect of SV40 virus -contaminated polio vaccine on the incidence and type of CNS neoplasms in children : a population-based study. »
Trans.Am.Neurol.Assoc. **1979** ; 104 : 261-264.
544. GEISSLER E.,
 « SV40 and SV40-like viruses as possible risk factors. »
Arch.Geschwulstforsch. **1983** ; 53 (3) : 217-226.
Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Buch.
545. SCHERNECK S., PROKOPH H., ZEIDLER H., ZIMMERMANN W., GEISSLER E.,
 « Studies on the SV40-like papovavirus SV40-GBM. III. Propagation at low multiplicities of infection in various human cell lines. »
Acta Virol. **1986** Mar ; 30 (2) : 119-125.
546. GEISSLER E., STANECZEK W.,
 « SV40 and human brain tumors. »
Arch.Geschwulstforsch. **1988** ; 58 (2) : 129-134.
Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Buch.
547. BERGSAGEL D.J., FINEGOLD M.J., BUTEL J.S., KUPSKY W.J., GARCEA R.L.,
 « DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. »
N.Engl.J.Med. **1992** Apr. 9 ; 326 (15) : 988-993.
Division of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Children's Hospital, Boston.
548. WOLOSCHAK M., Yu A., POST K.D.,
 « Detection of polyomaviral DNA sequences in normal and adenomatous human pituitary tissues using the polymerase chain reaction. »
Cancer **1995** Aug. 1 ; 76 (3) : 490-496.
Department of Medicine, Mount Sinai school of Medicine, New York, New York 10029, USA.
549. LEDNICKY J.A., GARCEA R.L., BERGSAGEL D.J., BUTEL J.S.,
 « Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. »
Virology **1995** Oct. 1 ; 212 (2) : 710-717.
Division of Molecular Virology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030-3498, USA.
550. MARTINI F., IACCHERI L., LAZZARIN L., CARINCI P., CORALLINI A., GEROSA M., IUZZOLINO P., BARBANTI-BRODANO G., TOGNON M.,
 « SV40 early region and large T antigen in human brain tumors, peripheral blood cells, and sperm fluids from healthy individuals. »
Cancer Res. **1996** Oct. 15 ; 56 (20) : 4820-4825.
Institute of Histology and General Embryology, School of Medicine, University of Ferrara, Italy.
551. CARBONE M., RIZZO P., PASS H.I.,
 « Simian virus 40, poliovaccines and human tumors : a review of recent developments. »
Oncogene **1997** Oct. 16 ; 15 (16) : 1877-1888.
Cardinal Bernardin Cancer Center, Department of Pathology, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
552. RIZZO P., DI RESTA I., POWERS A., MATKER C.M., ZHANG A., MUTTI L., KAST W.M., PASS H., CARBONE M.,
 « The detection of simian virus 40 in human tumors by polymerase chain reaction. »
Monaldi Arch. Chest Dis. **1998** Apr. ; 53 (2) : 202-210
Loyola University of Chicago, Cardinal Bernardin Cancer Center, Maywood, IL, USA.
553. MARTINI F., LAZZARIN L., IACCHERI L., CORALLINI A., GEROSA M., TRABANELLI C., CALZA N., BARBANTI-BRODANO G., TOGNON M.,
 « Simian virus 40 footprints in normal human tissues, brain and bone tumours of different histotypes. »
Dev.Biol.Stand. **1998** ; 94 : 55-66.
Institute of Histology and General Embryology, School of Medicine, University of Ferrara, Italy.
554. MATKER C.M., RIZZO P., PASS H.I., DI RESTA I., POWERS A., MUTTI L., KAST W.M., CARBONE M.,
 « The biological activities of simian virus 40 large-T antigen and its possible oncogenic effects in humans. »
Monaldi Arch. Chest Dis. **1998** Apr. ; 53 (2) : 193-197.
Cardinal Bernardin Cancer Center, Loyola University of Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
555. CARBONE M., STACH R., DI RESTA I., PASS H.I., RIZZO P.,
 « Simian virus 40 oncogenesis in hamsters. »
Dev.Biol.Stand. **1998** ; 94 : 273-279.
Cardinal Bernardin Cancer Center and Department of Pathology, Loyola University of Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
556. HILLEMANN M.R.,
 « Discovery of simian virus 40 (SV 40) and its relationship to poliomyelitis virus vaccines; »
Dev.Biol.Stand. **1998** ; 94 : 183-190.
Merck Institute for Therapeutic Research, Merck research Laboratories, West Point, PA 19486, USA
557. RIZZO P., DI RESTA I., STACH R., MUTTI L., PICCI P., KAST W.M., PASS H.I., CARBONE M.,
 « Evidence for and implications of SV40-like sequences in human mesotheliomas and osteosarcomas. »
Dev.Biol.Stand. **1998** ; 94 : 33-40.
Cardinal Bernardin Cancer Center and Department of Pathology, Loyola University of Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
558. PASS H., RIZZO P., DONINGTON J., WU P., CARBONE M.,
 « Further validation of SV40-like DNA in human pleural mesotheliomas. »
Dev.Biol.Stand. **1998** ; 94 : 143-145.
Thoracic Oncology Section, NCI/NIH, Bethesda, Maryland, USA.
559. PASS H.I., DONINGTON J.S., WU P., RIZZO P., NISHIMURA M., KENNEDY R., CARBONE M.,
 « Human mesotheliomas contain the simian virus-40 regulatory region and large tumor antigen DNA sequences. »
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. **1998** Nov. ; 116 (5) : 854-859.
Karmanos Cancer Institute Aerodigestive Program, Detroit, Michigan, USA.
560. MARTINI F., DOLCETTI R., GLOGHINI A., IACCHERI L., CARBONE A., BOIOCCHI M., TOGNON M.,
 « Simian-virus-40 footprints in human lymphoproliferative disorders of HIV- and HIV+ patients. »
Int.J.cancer **1998** Dec. 9 ; 78 (6) : 669-674.
Department of Morphology and Embryology, University of Ferrara, Italy.
561. CARBONE M., FISHER S., POWERS A., PASS H.I., RIZZO P.,
 « New molecular and epidemiological issues in mesothelioma : rôle of SV40. »
J.Cell.Physiol. **1999** Aug. ; 180 (2) : 167-172.
Cancer Immunology Program, Cardinal Bernardin Cancer Center, Department of pathology, Loyola Medical School, Maywood, Illinois 60153, USA.
562. BUTEL J.S., ARRINGTON A.S., WONG C., LEDNICKY J.A., FINEGOLD M.J.,
 « Molecular evidence of simian virus 40 infections in children. »
J.Infect.Dis. **1999** Sep. ; 180 (3) 884-887.
Division of Molecular Virology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA.
563. HIRVONEN A., MATTSON K., KARJALAINEN A., OLLIKAINEN T., TAMMILEHTO L., HOVI T., VAINIO H., PASS H.I., DI RESTA I., CARBONE M., LINNAINMAA K.,
 « Simian virus 40 (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40-contaminated polio vaccines. »
Mol.Carcinog. **1999** Oct. ; 26 (2) : 93-96.
Department of Industrial Hygiene and Toxicology, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland.
564. BUTEL J.S.,
 « Simian virus 40, poliovirus vaccines, and human cancer : research progress versus media and public interests. »
Bull.World Health Organ. **2000** ; 78 (2) : 195-198.
Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030-3498, USA.
565. KOPS S.P.,
 « Oral polio vaccine and human cancer : a reassessment of SV40 as a contaminant based upon legal documents. »
Anticancer Res. **2000** Nov-Dec. ; 20 (6C) : 4745-4749.
566. JASANI B., CRISTAUDO A., EMRI S.A., GAZDAR A.F., GIBBS A., KRYNSKA B., MILLER C., RADU C., TOGNON M., PROCOPIO A.,
 « Association of SV40 with human tumours. »
Semin.Cancer Biol. **2001** Feb. ; 11 (1) : 49-61.
Immunocytochemistry and molecular Pathology Unit, Department of pathology, University of Wales College of medicine, CF14 4XN, Cardiff, UK.
567. CARBONE M., RIZZO P., PASS H.,
 « Simian virus 40 : the link with human malignant mesothelioma is well established. »
Anticancer Res. **2000** Mar-Apr. ; 20 (2A) : 875-877
Cardinal Bernardin Cancer Center, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois 60153, USA.
568. ARRINGTON A.S., LEDNICKY J.A., BUTEL J.S.,
 « Molecular characterization of SV40 DNA in multiple samples from a human mesothelioma. »

- Anticancer Res. **2000** Mar-Apr. ; 20 (2A) : 879-884.
Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA.
569. BOCCHETTA M., DI RESTA I., POWERS A., FRESCO R., TOSOLINI A., TESTA J.R., PASS H.I., RIZZO P., CARBONE M.,
« Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. »
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. **2000** Aug. 29 ; 97 (18) : 10214-10219.
Cancer Immunology Program, Department of pathology, Cardinal Bernardin Cancer Center, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
570. TOGNON M., MARTINI F., IACCHERRI L., CULTRERA R., CONTINI C.,
« Investigation of the simian polyomavirus SV40 as a potential causative agent of human neurological disorders in AIDS patients. »
J.Med.Microbiol. **2001** Feb. ; 50 (2) : 165-172.
Department of Morphology and Embryology, University of Ferrara, Italy.
571. RIZZO P., BOCCHETTA M., POWERS A., FODDIS R., STEKALA E., PASS H.I., CARBONE M.,
« SV40 and the pathogenesis of mesothelioma. »
Semin.Cancer Biol. **2001** Feb. ; 11 (1) : 63-71.
Cancer Immunology Program, Cardinal Bernardin Cancer Center, Department of Pathology, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
572. MARTINI F., LAZZARIN L., IACCHERI L., VIGNOCCHI B., FINOCCHIARO G., MAGNANI I., SERRA M., SCOTLANDI K., BARBANTI-BRODANO G., TOGNON M.,
« Different simian virus 40 genomic regions and sequences homologous with SV40 large T antigen in DNA of human rain and bone tumors and of leukocytes from blood donors. »
Cancer **2002** Feb. 15 ; 94 (4) : 1037-1048.
Department of Morphology and Embryology, Section of Histology and Embryology, University of Ferrara, Ferrara, Italy.
573. MARTINELLI M., MARTINI F., RINALDI E., CARAMANICO L., MAGRI E., GRANDI E., CARINCI F., PASTORE A., TOGNON M.,
« Simian virus 40 sequences and expression of the viral large T antigen oncoprotein in human pleomorphic adenomas of parotid glands. »
Am.J.Pathol. **2002** Oct. ; 161 (4) : 1127-1133.
Department of Morphology and Embryology, Section of Histology and Embryology, University of Ferrara, Ferrara, Italy.
574. BOCCHETTA M., MIELE L., PASS H.I., CARBONE M.,
« Notch-1 induction, a novel activity of SV40 required for growth of SV40-transformed human mesothelial cells. »
Oncogene **2003** Jan. 9 ; 22 (1) : 81-89.
Department of Pathology, Cardinal Bernardin Cancer Center, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
575. CERRANO P.G., JASANI B., FILIBERTI R., NERI M., MERLO F., DE FLORA S., MUTTI L., PUNTONI R.,
« Simian virus 40 and malignant mesothelioma (review). »
Int.J.Oncol. **2003** Jan. ; 22 (1) 187-194.
Department of health Sciences, University of Genoa, I-16132 Genoa, Italy.
576. VIVALDI A., PACINI F., MARTINI F., IACCHERI L., PEZZETTI F., ELISEI R., PINCHERA A., FAVIANA P., BASOLO F., TOGNON M.,
« Simian virus 40-like sequences from early and late regions in human thyroid tumors of different histotypes. »
J.Clin.Endocrinol.Metab. **2003** Feb. ; 88 (2) : 892-899.
Department of Endocrinology and Metabolism, Section of Endocrinology, University of Pisa School of Medicine, 56100 Pisa, Italy.
577. CARBONE M., PASS H.I., MIELE L., BOCCHETTA M.,
« New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. »
Oncogene **2003** Aug. 11 ; 22 (33) : 5173-5180.
Department of Pathology, Cardinal Bernardin Cancer Center, Cancer Immunology Program, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois 60153, USA.
578. MARTINI F., IACCHERI L., MARTINELLI M., MARTINELLO R., GRANDI E., MOLLICA G., TOGNON M.,
« Papilloma and polyoma DNA tumor virus sequences in female genital tumors. »
Cancer Invest. **2004** ; 22 (5) : 697-705.
Department of Morphology and Embryology, Section of Histology and Embryology, University of Ferrara, Ferrara, Italy.
579. BARBANTI-BRODANO G., MARTINI F., CORALLINI A., LAZZARIN L., TRABANELLI C., VIGNOCCHI B., CALZA N., IACCHERI L., MORELLI C., TOGNON M.,
« Reactivation of infectious simian virus 40 from normal human tissues. »
J.Neurovirol. **2004** Jun. ; 10 (3) : 199-205.
Department of Morphology and Embryology, Section of Histology and Embryology, University of Ferrara, Ferrara, Italy.
580. PASS H.I., BOCCHETTA M., CARBONE M.,
« Evidence of an important role for SV40 in mesothelioma. »
Thorac.Surg.Clin. **2004** Nov. ; 14 (4) : 489-495.
Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Harper Hospital, 3990 John R, Suite 2102, Detroit, Michigan 48201, USA.
581. SUZUKI M., TOYOOKA S., SHIVAPURKAR N., SHIGEMATSU H., MIYAJIMA K., TAKAHASHI T., STASTNY V., ZERN A.L., FUJISAWA T., PASS H.I., CARBONE M., GAZDAR A.F.,
« Aberrant methylation profile of human malignant mesotheliomas and its relationship to SV40 infection. »
Oncogene **2005** Feb. 10 ; 24 (7) : 1302-1308.
Hamon center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390, USA.
582. ENGELS E.A.,
« Cancer risk associated with receipt of vaccines contaminated with simian virus 40 : epidemiologic research. »
Expert.Rev.Vaccines **2005** Apr. ; 4 (2) : 197-206.
Division of cancer Epidemiology and Genetics, National cancer Institute, DHHS, 6120 Executive Blvd, EPS 8010 Rockville, MD 20892, USA.
583. CARBONE M., RDZANEK M.A., RUDZINSKI J.J., DE MARCO M.A., BOCCHETTA M., RAMOS NINO M., MOSSMAN B., PASS H.I.,
« SV40 Detection in Human Tumor Specimens. »
Cancer Res. **2005** Nov. 1 ; 65 (21) : 10120-10121.
Cardinal Bernardin Cancer Center, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois, Department of Pathology, University of Vermont, Burlington, Vermont, Thoracic Oncology, Karmanos Cancer Center, Detroit, Michigan.
584. ELMISHAD A.G., BOCCHETTA M., PASS H.I., CARBONE M.,
« Polio vaccines, SV40 and human tumours, an update on false positive and false negative results. »
Dev.Biol. (Basel) **2006** ; 123 : 109-117 ; discussion 119-132.
Loyola University Medical Center, Cardinal Bernardin Cancer center, Department of Pathology, Maywood, IL 60153, USA.
585. KROCZYNSKA B., CUTRONE R., BOCCHETTA M., YANG H., ELMISHAD A.G., VACEK P., RAMOS-NINO M., MOSSMAN B.T., PASS H.I., CARBONE M.,
« Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. »
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. **2006** Sep. 19 ; 103 (38) : 14128-14133. Epub 2006 Sep 11.
Thoracic Oncology Program, Cardinal Bernardin Cancer center, Department of Pathology, Maywood, IL 60153, USA.
586. PERSHOUSE M.A., HEIVLY S., GIRTSMAN T.,
« The role of SV40 in malignant mesothelioma and other human malignancies. »
Inhal.Toxicol. **2006** Nov. ; 18 (12) : 995-1000.
Center for Environmental Health Sciences, Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, university of Montana, Missoula, Montana 59812, USA.
587. POULIN D.L., DECAPRIO J.A.,
« Is there a role for SV40 in human cancer ? »
J.Clin.Oncol. **2006** Sep 10 ; 24 (26) : 4356-4365.
Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.
588. RIVERA Z., STRIANESE O., BERTINO P., YANG H., PASS H., CARBONE M.,
« The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. »
Curr.Opin.Pulm.Med. **2008** Jul. ; 14 (4) : 316-321.
Cancer Research Center of Hawaii and Department of Pathology, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, USA.
589. YUASA N., YOSHIDA I., TANIGUCHI T.,
« Isolation of a reticuloendotheliosis virus from chickens inoculated with Marek's disease vaccine. »
Natl.Inst.Anim.Health Q (Tokyo) **1976** Winter ; 16 (4) : 141-151.
590. NICHOLAS R.A., WOOD G.W., THORNTON D.H.,
« Comparison of techniques for the detection of avian infectious bronchitis virus as a contaminant of vaccines. »
J.Biol.Stand. **1983** Jan. ; 11 (1) : 75-81.
591. NICHOLAS R.A., WOOD G.W., HOPKINS I.G., THORNTON D.H.,
« Detection of avian encephalomyelitis virus. »
Rev.Vet.Sci. **1986** Jan. ; 40 (1) : 118-122.
592. WENSVOORT G., TERPSTRA C.,
« Bovine viral diarrhoea virus infections in piglets born to sows vaccinated against swine fever with contaminated vaccine. »
Res.Vet.Sci. **1988** Sep. ; 45 (2) : 143-148.
Central Veterinary Institute, Department of Virology, Lelystad, The Netherlands.
593. KREEFT H.A., GREISER-WILKE I., MOENNIG V., HORZINEK M.C.,
« Attempts to characterize bovine viral diarrhoea virus isolated from cattle after immunization with a contaminated vaccine. »
Dtsch.Tierarztl.Wochenschr. **1990** Feb. ; 97 (2) : 63-65.
Regional Institute for Veterinary Health, Gouda, The Netherlands.

594. FADLY A.M., WITTER R.L.,
« Comparative evaluation of in vitro and in vivo assays for the detection of reticuloendotheliosis virus as a contaminant in a live virus vaccine of poultry. »
Avian Dis. **1997** Jul-Sep. ; 41 (3) : 695-701.
USDA-Agricultural Research Service, East Lansing, MI 48823, USA.
595. GIANGASPERO M., VACIRCA G., HARASAWA R., BUTTNER M., PANUCCIO A., DE GIULI MORGHEN C., ZANETTI A., BELLOLI A., VERHULST A.,
« Genotypes of pestivirus RNA detected in live virus vaccines for human use. »
J.Vet.Med.Sci. **2001** Jul. ; 63 (7) : 723-733.
Institute of Special Pathology and Veterinary Medical Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, The University of Milan, Italy.
596. BAYLIS S.A., SHAH N., JENKINS A., BERRY N.J., MINOR P.D.,
« Simian cytomegalovirus and contamination of oral poliovirus vaccines. »
Biologicals **2003** Mar ; 31 (1) : 63-73.
Division of Virology, national Institute for Biological Standards and control, Blanche Lane, South Mimms, Hertfordshire EN6 3QG, Potter Bar, UK.
597. GIANGASPERO M., VACIRCA G., HARASAWA R., BUTTNER M., PANUCCIO A., DE GIULI MORGHEN C., ZANETTI A., BELLOLI A., VERHULST A.,
« Genotypes of pestivirus RNA detected in anti-influenza vaccines for human use. »
Vet.Ital. **2004** Jan-Mar. ; 40 (1) : 721.
Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi, Milan, Italy.
598. FAURE E.,
« Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination : could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry ? »
Med.Hypotheses **2005** ; 65 (3) 509-520.
E.R. Biodiversity and Environment, case 5, University of Provence, Place Victor Hugo, 13331 Marseilles cedex 3, France.
599. COMENGE Y., GIRARD M.,
« Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination : adding the credibility of molecular biology to an unusual level of clinical and epidemiological evidence. »
Med.Hypotheses **2006** ; 66 (1) : 84-86. Epub 2005 Sep 19.
23, rue du Commerce, 75015-Paris, France.
600. ZAVALA G., CHENG S.,
« Detection and characterization of avian leukosis virus in Marek's disease vaccines. »
Avian Dis. **2006** Jun. ; 50 (2) 209-215.
Department of Population Health, University of Georgia, Athens 30602, USA.
601. SILVA R.F., FADLY A.M., TAYLOR S.P.,
« Development of a polymerase chain reaction to differentiate avian leukosis virus (ALV) subgroups : detection of an ALV contaminant in commercial Marek's disease vaccines. »
Avian Dis. **2007** Sep. ; 51 (3) : 663-667.
USDA, Agricultural Research Service, Avian Disease and Oncology laboratory, 3606 E. Mount Hope road, East Lansing, MI 48823, USA.
602. SIMON M.A.,
« Polymaviruses of nonhuman primates : implications for research. »
Comp.Med. **2008** Feb. ; 58 (1) : 51-56.
Charles River laboratories, Wilmington, MA, USA.
603. LIU Q., ZHAO J., SU J., PU J., ZHANG G., LIU J.,
« Full genome sequences of two reticuloendotheliosis viruses contaminating commercial vaccines. »
Avian Dis. **2009** Sep. ; 53 (3) : 341-346.
Department of Preventive veterinary Medicine, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, PR China.
604. SAMPATH R., BLYN L.B., ECKER D.J.,
« Rapid molecular assays for microbial contaminant monitoring in the bioprocess industry. »
PDAJ. Pharm.Sci.Technol. **2010** Sep-Oct. ; 64 (5) : 458-4664.
Ibis Biosciences, Inc., A Subsidiary of Abbott Molecular, Inc.
605. AWAD A.M., ABD EL-HAMID H.S., ABOU RAWASH A.A., IBRAHIM H.H.,
« Detection of reticuloendotheliosis virus as a contaminant of fowl pox vaccines. »
Poult.Sci. **2010** Nov. ; 89 (11) : 2389-2395.
Department of Avian and Aquatic Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Alexandria University, Behera, Egypt 22758.
606. VICTORIA J.G., WANG C., JONES M.S., JAING C., McLOUGHLIN K., GARDNER S., DELWART E.L.,
« Viral nuclei acids in live-attenuated vaccines : detection of minority variants and an adventitious virus. »
J.Virol. **2010** Jun. ; 84 (12) : 6033-6040. Epub 2010 Apr 7.
Blood Systems Research Institute, San Francisco, California 94118, USA.
607. YOSHIKAWA R., SATO E., MIYAZAWA T.,
« Contamination of infectious RD-114 virus in vaccines produced using non-feline cell lines. »
Biologicals **2011** Jan. ; 39 (1) : 33-37. Epub 2010 Dec 8.
Laboratory of Signal Transduction, Department of Cell Biology, Institute for virus Research, Kyoto University, 53 Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.
608. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique et tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Février **1950** ; 2 : 5.
609. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique – Anatoxine tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Juillet **1952** ; 56 : 4-6, 21.
610. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines et toxine diphtériques. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Avril **1953** ; 68 : 7.
611. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Diphtérie - Tétanos. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Juin **1954** ; 86 : 8, 12-13.
612. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Juillet **1955** ; 96 : 7-8.
613. COMITE D'EXPERTS POUR LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines et antitoxine diphtériques. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. Juillet **1956** ; 108 : 8-9.
614. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Annexe :Etalons biologiques internationaux et préparations internationales de référence. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1957** ; 127 : 22-23.
615. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Annexe :Etalons biologiques internationaux et préparations internationales de référence. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1958** ; 147 : 20-21.
616. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Annexe :Etalons biologiques internationaux et préparations biologiques internationales de référence 1959. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1959** ; 172 : 21-23.
617. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1960** ; 187 : 15, 26-27.
618. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1961** ; 222 : 17, 25-27.
619. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1963** ; 259 : 18, 29-31.
620. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1964** ; 274 : 17, 29-31.
621. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Annexe 1. Normes relatives à l'anatoxine diphtérique et à l'anatoxine tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1964** ; 293 : 26-55.
622. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1966** ; 329 : 16, 98-99.
623. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine tétanique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1967** ; 361 : 19, 82-83.
624. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique simple. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1972** ; 486 : 14.

625. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique simple. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1973** ; 530 : 9-10.
626. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxine diphtérique simple - Anatoxine diphtérique adsorbée. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1976** ; 594 : 15.
627. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines diphtérique et tétanique pour épreuves de floculation –
Toxine tétanique – Anatoxine diphtérique adsorbée – Normes
relatives à l'anatoxine diphtérique – Normes relatives à l'anatoxine
tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1979** ; 638 : 15, 19-21, 39-108.
628. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines tétanique adsorbée – Toxine tétanique –
Toxine tétanique – Normes relatives à l'anatoxine diphtérique –
Normes relatives à l'anatoxine tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1981** ; 658 : 17-19, 34.
629. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines tétanique adsorbée – Toxine tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1982** ; 673 : 23-25.
630. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Etalons internationaux et unités internationales pour les substances
biologiques – Titrage de l'activité de l'anatoxine diphtérique et de
l'anatoxine tétanique – Annexe 2. Normes relatives à l'anatoxine
diphtérique, à l'anatoxine tétanique. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1985** ; 725 : 7, 13-14, 71-77.
631. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Anatoxines diphtérique et anatoxine tétanique pour les épreuves de
floculation. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1989** ; 786 : 21.
632. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Distribution de substances internationaux de référence par les
quatre laboratoires internationaux d'étalons biologiques. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1990** ; 800 : 10-11.
633. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Standardisation biologique internationale. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1994** ; 848 : 1-5.
634. GALAZKA A.M.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 1 :
Immunologie générale. »
Org.mond.Santé **1993** .
635. PHARMACOPEE EUROPEENNE,
Liste N°54 Catalogue Decembre **2009** ; pages 21 et 67.
636. CATHALA F.,
« Effets des modifications de la température centrale sur la
poliomyélite expérimentale de la souris. »
Rev.Fr.Etud.Clin.Biol. **1967** Apr. ; 12 (4) : 330-342.
*Laboratoire central de l'Hôpital Claude-Bernard, Paris, Laboratoire de Biologie
de la Clinique des Maladies du Système nerveux, Hôpital de la Salpêtrière,
Paris -13.*
637. LWOFF A., LWOFF M.,
« Inhibition du développement du virus poliomyélique à 39° et le
problème du rôle de l'hyperthermie dans l'évolution des infections
virales. »
C.R.Hebd.Seances Acad.Sci. **1958** Jan. 6 ; 246 (1) : 190-192.
638. LWOFF A., LWOFF M.,
« Remarques sur quelques caractères du développement du virus de
la poliomyélite. »
C.R.Hebd.Seances Acad.Sci. **1959** Mar. 16 ; 248 (11) : 1725-
1727.
639. LWOFF A., TOURNIER P., CARTEAUD J.P.,
« L'influence de l'hyperthermie provoquée sur l'infection
poliomyélique de la souris. »
C.R.Hebd.Seances Acad.Sci. **1959** Mar. 23 ; 248 (12) : 1876-
1878.
640. LWOFF A., TOURNIER P., LWOFF M., CATHALA F.,
« Influence de l'hypo- et de l'hyperthermie sur l'évolution de la
poliomyélite de la souris. Relation entre neurovirulence et
thermorésistance du développement viral. »
C.R.Hebd.Seances Acad.Sci. **1960** ; 250 : 2644-2645.
641. PEROL-VAUCHEZ Y., TOURNIER P., LWOFF M.,
« Atténuation de la virulence du virus de l'encéphalomyocardite de la
souris par culture à basse température. Influence de l'hypo- et de
l'hyperthermie sur l'évolution de la maladie expérimentale. »
C.R.Hebd.Seances Acad.Sci. **1961** Nov. 6 ; 253 : 2164-2166.
*Laboratoire central de l'Hôpital Claude-Bernard et Service de Physiologie
microbienne de l'Institut Pasteur.*
642. KIRN A., BRAUNWALD J.,
« Sélection par passages à basse température d'un variant froid à
virulence atténuée. »
Ann.Inst.Pasteur (Paris) **1964** Mar. ; 106 : 427-438.
Institut d'Hygiène et de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg.
643. KIRN A., DAMMIRON A., BRAUNWALD J., WURTZ R.,
« Relation entre la fièvre et la survie des lapins infectés avec le virus
vaccinal. »
C.R.Acad.Sci.Hebd.Seances Acad.Sci.D. **1965** Aug. 23 ; 261
(8) : 1923-1925.
*Institut d'Hygiène et de Bactériologie de la Faculté de Médecine, 3, rue
Koeberlé, de Strasbourg, Bas-Rhin.*
644. KIRN A., SCHIEFFER K., BRAUNWALD J.,
« L'hyperthermie provoquée au cours de l'encéphalite à virus
vaccinal de la souris. »
Ann.Inst.Pasteur (Paris) **1966** Dec. ; 111 (6) : 645-654.
*Institut d'Hygiène et Institut de Bactériologie de la Faculté de Médecine de
Strasbourg.*
645. TRIPIER F., BRAUNWALD J., MARKOVIC L., KIRN A.,
« Frog virus 3 morphogenesis : effect of temperature and metabolic
inhibitors. »
J.Gen.Virol. **1977** Oct. ; 37 (1) : 39-52.
646. BARON S., CHOPRA A.K., COPPENHAVER D.H., GELMAN
B.B., POAST J., SINGH I.P.,
« A host defense role for a natural antiviral substance in the nervous
system. »
J.Neuroimmunol. **1998** May 15 ; 85 (2) : 168-173.
*Department of Microbiology and Immunology, The University of Texas Medical
Branch, Galveston 77555-1019, USA.*
647. BARON S., SINGH I.P., CHOPRA A.K., COPPENHAVER D.H.,
PAN J.,
« Innate antiviral defenses in body fluids and tissues. »
Antiviral.Res. **2000** Nov. ; 48 (2) : 71-89.
*Department of Microbiology and Immunology, The University of Texas Medical
Branch, Galveston, TX 77555-1019, USA.*
648. SINGH I.P., BARON S.,
« Innate defences against viraemia. »
Rev.Med.Virol. **2000** Nov.-Dec. ; 10 (6) : 395-403.
*Department of Microbiology and Immunology, The University of Texas Medical
Branch, Galveston, TX 77555-1019, USA.*
649. HAASE A.T., LEVY H., BARON S., KASEL J.A.,
« Mengovirus-induced cytopathic effect in L-cells : protective effect of
interferon. »
J.Virol. **1969** Oct. ; 4 (4) : 490-495.
650. STANTON G.J., LANGFORD M.P., BARON S.,
« Effect of interferon, elevated temperature, and cell type on
replication of acute hemorrhagic conjunctivitis viruses. »
Infect.Immun. **1977** Nov. ; 18 (2) : 370-376.
651. STANTON G.J., JODAN C., HART A., HEARD H., LANGFORD
M.P., BARON S.,
« Nondetectable levels of interferon gamma is a critical host defense
during the first day of herpes simplex virus infection. »
Microb.Pathog. **1987** Sep. ; 3 (3) : 179-183.
*University of Texas Medical Branch, Department of Microbiology, Galveston
77550, USA.*
652. BARON S., TYRING S.K., FLEISCHMANN W.R.
Jr., COPPENHAVER D.H., NIESEL D.W., KLIMPEL G.R.,
STANTON G.J., HUGHES T.K.,
« The interferons.Mechanisms of action and clinical applications. »
JAMA **1991** Sep. 11 ; 266 (10) : 1375-1383.
*Department of Microbiology, University of Texas Medical Branch, Galveston
77550, USA.*
653. BARON S., DIANZANI F.,
« The interferons : a biological system with therapeutic potential in
viral infections. »
Antiviral.Res. **1994** Jul. ; 24 (2-3) : 97-110.
*Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Medical
Branch, Galveston.*
654. FRIEDMAN R.M., GRIMLEY P., BARON S.,
« Biological effects of the interferons and other cytokines. »
Biotherapy **1996** ; 8 (3-4) : 189-198.
*Department of Pathology, Uniformed Services University of the Health
Sciences, Bethesda, MD 20814, USA.*
655. THEOFILOPOULOS A.N., BACCALA R., BEUTLER B., KONO
D.H.,
« Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. »

- Annu.Rev.Immunol. **2005** ; 23 : 307-336.
Immunology Department, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037, USA.
656. CHELBI-ALIX M.K., WIETZERBIN J.,
« Interferon, a growing cytokine family : 50 years of interferon research. »
Biochimie **2007** Jun.-Jul. ; 89 (6-7) : 713-718. Epub 2007 May 10.
CNRS FRE2944, Institut Lwoff, 7 rue Guy Môquet, 94801 Villejuif, France.
657. HALLER O., STAEHELI P., KOCHS G.,
« Interferon-induced Mx proteins in antiviral host defense. »
Biochimie **2007** Jun.-Jul. ; 89 (6-7) : 812-818. Epub 2007 May 8.
Abteilung Virologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg, D-79008 Freiburg, Germany.
658. FITZGERALD-BOCARSLY P., FENG D.,
« The role of type I interferon production by dendritic cells in host defense. »
Biochimie **2007** Jun.-Jul. ; 89 (6-7) : 843-855. Epub 2007 May 8.
UMDNJ-New Jersey Medical School, 185 So. Orange Avenue, Newark, NJ 07103, USA.
659. GOTTENBERG J.E., CHIOCCHIA G.,
« Dendritic cells and interferon-mediated autoimmunity. »
Biochimie **2007** Jun.-Jul. ; 89 (6-7) : 856-871. Epub 2007 May 5.
Département d'Immunologie, Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris, France.
660. HOWIE V., POLLARD R.B., KLEYN K., LAWRENCE B., PESKURIC T., PAUCKER K., BARON S.,
« Presence of interferon during bacterial otitis media. »
J.Infect.Dis. **1982** Jun. ; 145 (6) : 811-814.
661. WEIGENT D.A., HUFF T.L., PETERSON J.W., STANTON G.J., BARON S.,
« Role of interferon in streptococcal infection in the mouse. »
Microb.Pathog. **1986** Aug. ; 1 (4) : 399-407.
Department of Microbiology, University of Texas Medical Branch, Galveston 77550, USA.
662. CHONMAITREE T., BARON S.,
« Bacteria and viruses induce production of interferon in the cerebrospinal fluid of children with acute meningitis : a study of 57 cases and review. »
Rev.Infect.Dis. **1991** Nov.-Dec. ; 13 (6) : 1061-1065.
Department of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston 77550.
663. DIANZANI F., LEVY H.B., BERG S., BARON S.,
« Kinetics of the rapid action of interferon. »
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. **1976** Sep. ; 152 (4) : 593-597.
664. DIANZANI F., GULLINO P., BARON S.,
« Rapid activation of the interferon system in vivo. »
Infect.Immun. **1978** Apr. ; 20 (1) : 55-57.
665. BARON S.,
« Mechanism of recovery from viral infection. »
Adv.Virus Res. **1963** ; 10 : 39-64.
666. MELNICK J.L., PHILLIPS C.A.,
« Enteroviruses : vaccines, epidemiology, diagnosis, classification. »
CRC Crit.Rev.Clin.Lab.Sci. **1970** Jan. ; 1 (1) : 87-118.
667. ANDERSON G.W., ANDERSON G., SKAAR A.E., SANDLER F.,
« The risk of poliomyelitis after tonsillectomy. »
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. **1950** ; 59 : 602-613.
From the School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis.
668. RAVENHOLT R.T., SEATTLE M.P.H.,
« Poliomyelitic paralysis and tonsillectomy reconsidered. »
Am.J.Dis.Child. **1962** May ; 103 : 658-668.
Division of Epidemiology and Communicable Disease Control, Seattle-KingCounty Department of Health, Room 1500, Public Safety Building, Seattle 4.
669. FULL-SCHARRER G.,
« Poliomyelitis und Tonsillektomie. »
Z.Laryngol.Rhinol.Otol. **1963** Mar. ; 42 : 170-182.
Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohren-Kranke der Universität München. (Direktor : Prof. Dr. Alexander Herrmann).
670. ANDERSON G.W.,
« Tonsillectomy and poliomyelitis. »
JAMA **1963** Apr. 6 ; 184 : 80.
671. ROSEN L., THORIS G.,
« Poliomyelitis in French Oceania; epidemiologic observations on an outbreak with notes on the incidence of paralysis following intramuscular injections. »
Am.J.Hyg. **1953** Mar. ; 57 (2) : 237-252.
672. WYATT H.V.,
« The popularity of injections in the Third World : origins and consequences for poliomyelitis. »
Soc.Sci.Med. **1984** ; 19 (9) : 911-915.
673. WYATT H.V.,
« Provocation of poliomyelitis by multiple injections. »
Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg. **1985** ; 79 (3) : 355-358.
674. WYATT H.V.,
« Poliomyelitis in developing countries : lower limb paralysis and injections. »
Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg. **1989** Jul.-Aug. ; 83 (4) : 545-549.
Department of Community Medicine, University of Leeds, UK.
675. WYATT H.V., MAHADEVAN S., SRINIVASAN S.,
« Unnecessary injections and paralytic poliomyelitis in India. »
Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg. **1992** Sep.-Oct. ; 86 (5) : 546-549.
Department of Public Health Medicine, University of Leeds, UK.
676. WYATT H.V., MAHADEVAN S.,
« Unnecessary injections and poliomyelitis. »
Indian J.Pediatr. **1993** May-Jun. ; 60 (3) : 327-329.
Department of Clinical Medicine, University of Leeds, UK.
677. ASHWATH D., LATHA C., SOUDARSSANANE M.B., WYATT H.V.,
« Unnecessary injections given to children under five years. »
Indian J.Pediatr. **1993** May-Jun. ; 60 (3) : 451-454.
Department of Preventive and Social Medicine, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondichery, UK.
678. WYATT H.V.,
« Diagnosis of acute flaccid paralysis : injection injury or polio ? »
Natl.Med.J.India **2003** May-Jun. ; 16 (3) : 156-158.
School of Healthcare Studies, University of Leeds, Leeds LS2 9UT, England.
679. WYATT H.V.,
« Injections and poliomyelitis : what are the risks of vaccine associated paralysis ? »
Dev.Biol.Stand. **1986** ; 65 : 123-126.
680. BODIAN D.,
« Viremia in experimental poliomyelitis. II. Viremia and the mechanism of the provoking effect of injections or trauma. »
Am.J.Hyg. **1954** Nov. ; 60 (3) : 358-370.
From the Department of Epidemiology, The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.
681. KORNS R.F., ALBRECHT R.M., LOCKE F.B.,
« The association of parenteral injections of poliomyelitis. »
Am.J.Public Health **1952** Feb. ; 52 (2) : 153-169.
682. GREENBERG M., ABRAMSON H., COOPER H.M., SOLOMON H.E.,
« The relation between recent injections and paralytic poliomyelitis in children. »
Am.J.Public Health Nations Health **1952** Feb. ; 42 (2) : 142-152.
Director, Epidemiologist, and Assistants, Bureau of Preventable Diseases, Department of Health, New York, N.Y.
683. STREBEL P.M., ION-NEDELCU N., BAUGHMAN A.L., SUTTER R.W., COCHI S.L.,
« Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine—a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. »
N.Engl.J.Med. **1995** Feb. 23 ; 332 (8) : 500-506
Epidemiology and Surveillance Division (P.M.S., R.W.S., S.L.C.) and the Data Management Division (A.L.B., National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, and the Expanded Program on Immunization, Ministry of Health, Bucharest, Romania.
684. KOHLER K.A., HLADY W.G., BANERJEE K., SUTTER R.W.,
« Outbreak of poliomyelitis due to type 3 poliovirus, northern India, 1999-2000 : injections a major contributing factor. »
Int.J.Epidemiol. **2003** Apr. ; 32 (2) : 272-277.
Global Immunization Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
685. GEFFEN D.H.,
« The incidence of paralysis occurring in London children within four weeks after immunization. »
Med.Off. **1950** Apr. 8 ; 83 : 137-140.
686. ANDERSON G.W., SKAAR A.E.,
« Poliomyelitis occurring after antigen injections. »
Pediatrics **1951** Jun. ; 7 (6) : 741-759.
687. McCLOSKEY B.P.,
« The relation of prophylactic inoculations to the onset of poliomyelitis : a study of 620 cases in the victorian epidemic of poliomyelitis in 1949. »

- Med.J.Aust. **1951** Apr. 28 ; 1 (17) : 613-618.
688. McCLOSKEY B.P.,
« Residual paralysis after poliomyelitis following recent inoculation. »
Lancet **1952** Jun. 14 ; 1 (6720) : 1187-1189.
Poliomyelitis officer, State Health Department Victoria, Australia.
689. CRUICKSHANK J.G., ORME R.L., HAAS L., GILL N.O., ROEBUCK M.O., MAGRATH D.I., CHAMBERLAIN R.,
« Two cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis linked in time and place. »
Lancet **1984** Oct. 6 ; 2 (8406) : 804-805.
Public Health Laboratory, Heavitree, Exeter EX2 5AD; Royal Devon and Exeter Hospital (Wonford); PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, London NW9; PHLS Virus Reference Laboratory, London NW9; National Institute for Biological Standards and Control, London NW3; PHLS Epidemiology Laboratory, London NW9.
690. PLADYS P., ROUSSEY M., DABADIE A., BETREMIEUX P., LEFRANCOIS C.,
« Syndrome hémiconvulsion hémiparésie post-vaccinal. »
Ann.Pediatr. (Paris) **1991** Nov. ; 38 (9) : 602-604.
Service de Pédiatrie et Génétique Médicale, CHRU Pontchaillou, Rennes.
691. SUTTER R.W., PATRIARCA P.A., SULEIMAN A.J., BROGAN S., MALANKAR P.G., COCHI S.L., AL-GHASSANI A.A., EL-BUALY M.S.,
« Attributable risk of DTP (diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine) injection in provoking paralytic poliomyelitis during a large outbreak in Oman. »
J.Infect.Dis. **1992** Mar. ; 165 (3) : 444-449.
Division of Immunization, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, Ministry of Health, Muscat, Oman.
692. McCLOSKEY B.P.,
« The relation of prophylactic inoculations to the onset of poliomyelitis. 1950. »
Rev.Med.Virol. **1999** Oct.-Dec. ; 9 (4) : 219-226.
Department of Molecular Genetics and Microbiology, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY 11794, USA.
693. DALAKAS M.C., ILLA I., LEON-MONZON M.,
« Intramuscular injections and vaccine-associated poliomyelitis. »
N.Engl.J.Med. **1995** Jul. 6 ; 333 (1) : 62; author reply 64.
National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892.
694. REN R., RACANIELLO V.R.,
« Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. »
J.Infect.Dis. **1992** Oct. ; 166 (4) : 747-752.
Department of Microbiology, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, New York 10032.
695. LEON-MONZON M.E., ILLA I., DALAKAS M.C.,
« Expression of poliovirus receptor in human spinal cord and muscle. »
Ann.N.Y.Acad.Sci. **1995** May 25 ; 753 : 48-57.
Medical Neurology Branch, National Institute of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA.
696. OHKA S., YANG W.X., TERADA E., IWASAKI K., NOMOTO A.,
« Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. »
Virology **1998** Oct. 10 ; 250 (1) : 67-75.
Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-8639, Japan.
697. WYATT H.V.,
« Provocation poliomyelitis and entry of poliovirus to the CNS. »
Med.Hypotheses **1976** Nov.-Dec. ; 2 (6) : 269-274.
698. WYATT H.V.,
« Incubation of poliomyelitis as calculated from the time of entry into the central nervous system via the peripheral nerve pathways. »
Rev.Infect.Dis. **1990** May-Jun. ; 12 (3) : 547-556.
From Community Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
699. SHIBAZAKI K., MURAKAMI T., KUSHIDA R., KUROKAWA K., TERADA K., SUNADA Y.,
« Acute disseminated encephalomyelitis associated with oral polio vaccine. »
Intern.Med. **2006** ; 45 (20) : 1143-1146. Epub 2006 nov 15.
Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki.
700. ALEXANDER L.N., SEWARD J.F., SANTIBANEZ T.A., PALLANSCH M.A., KEW O.M., PREVOTS D.R., STREBEL P.M., CONO J., WHARTON M., ORENSTEIN W.A., SUTTER R.W.,
« Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States; »
JAMA **2004** Oct 13 ; 292 (14) : 1696-1701.
National Immunization Program, Centers for disease Control and Prevention, Atlanta, Ga 30333, USA.
701. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Vaccination contre la poliomyélite. Ce que vous devez savoir. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 01-01-2000.
<http://www.immunize.org/vis>.
702. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 14. Manifestations indésirables après la vaccination antipoliomyélique. »
Org.mond.Santé Département, Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 72-77.
Version anglaise imprimée en 2000.
703. KYLE W.S.,
« Simian retroviruses, poliovaccine and origin of AIDS. »
Lancet **1992** Mar 7 ; 339 : 600-601.
704. FOX C.H.,
« Possible origins of AIDS. » Letter.
Science **1992** May 29 ; 256 : 1259-1260.
705. CURTIS T.,
« Possible origins of AIDS. » Letter.
Science **1992** May 29 ; 256 : 1260.
706. COHEN J.,
« Possible origins of AIDS. » Letter.
Science **1992** May 29 ; 256 : 1260-1261.
707. LECATSAS G., ALEXANDER J.J.,
« Origins of HIV. » Letter.
Lancet **1992** Jun. 6 ; 339 : 1427.
Department of virology, Medical University of Southern Africa, Medunsa 0204, South Africa, and Department of Microbiology, University of the Witwatersrand
708. STRICKER R.B., ELSWOOD B.F.,
« HIV contamination of poliovaccines. »
Lancet **1994** Jan. 1 ; 343 (8888) : 52-53.
709. ELSWOOD B.F., STRICKER R.B.,
« Polio vaccines and the origin of AIDS. »
Med.Hypotheses **1994** Jun. ; 42 (6) : 347-354.
University of California San Francisco, Mission center 94143-0286.
710. STRICKER R.B., ELSWOOD B.F.,
Correspondance : « Polio vaccines and the origin of AIDS : Clarification. »
Med.Hypotheses **1995** Mar. ; 44 (3) : 226.
711. STRICKER R.B., ELSWOOD B.F.,
« Polio vaccines and the origin of AIDS : an update. »
Med.Hypotheses **1997** Feb. ; 48 (2) : 193.
712. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Surveillance mondiale du SIDA. »
Ann.Statist.San.Mond. **1988** : 38-39.
713. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Surveillance mondiale du SIDA. »
Ann.Statist.San.Mond. **1989** : 21-22.
714. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Surveillance mondiale du SIDA. »
Ann.Statist.San.Mond. **1990** : 33-34.
715. HOOPER E.,
« The River. A journey back to the source of HIV and AIDS »
Allen Lane The Penguin Press. **1999**.
Penguin Books Ltd, Harmondsworth Middlesex England.
716. REINHARDT V., ROBERTS A.,
« The African polio vaccine-acquired immune deficiency syndrome connection. »
Med.Hypotheses **1997** May ; 48 (5) : 367-374.
Animal Welfare Institute, Washington, DC 20007, USA.
717. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 6. Manifestations indésirables après administration du vaccin anti-hépatite A. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 32-34.
Version anglaise imprimée en 2000.
718. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Hepatitis A vaccine. What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 01-01-2000.

719. POULTON J.K., KAUFFMAN C.L., LUTZ L.L., SINA B.,
« Solitary mastocytoma arising at a hepatitis B vaccination site. »
Cutis **1999** Jan. ; 63 (1) : 37-40.
Department of Dermatology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA.
720. TOURBAH A., GOUT O., LIBLAU R., LYON-CAEN O.,
BOUGNIOT C., IBA-ZIZEN M.T., CABANIS E.A.,
« Encephalitis after hepatitis B vaccination : recurrent disseminated encephalitis or MS ? »
Neurology **1999** Jul 22 ; 53 (2) : 396-401.
Fédération de Neurologie, Hôpital de la Salpêtrière et faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière (Paris VI), France.
721. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 7. Manifestations indésirables liées au vaccin anti-hépatite B. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 35-40.
Version anglaise imprimée en 2000.
722. BOURGEOIS A.M., DORE M.X., CROUE A., LECLEH C.,
VERRET J.L.,
[« Cutaneous polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. »]
[Article in French]
Ann.Dermatol.Venerol. **2003** Feb. ; 130 (2 Pt 1) : 205-207.
Service de Dermatologie et Vénérologie, CHU Angers, 49033 Angers Cedex 01.
723. GEIER M.R., GEIER D.A., ZAHALSKY A.C.,
« A review of hepatitis B vaccination. »
Expert.Opin.Drug Saf. **2003** Mar ; 2 (2) : 113-122.
The Genetic Centers of America, 14 Redgate Ct, Silver Spring, MD 20905, USA.
724. WRAITH D.C., GOLDMAN M., LAMBERT P.H.,
« Vaccination and autoimmune disease : what is the evidence ? »
Lancet **2003** Nov 15 ; 362 (9396) : 1659-1666.
Department of Pathology and Microbiology, University of Bristol, Bristol, UK.
725. RIMANIOL A.C., GRAS G., VERDIER F., CAPEL F., GRIGORIEV V.B., PORCHERAY F., SAUZEAT E., FOURNIER J.G., CLAYETTE P., SIEGRIST C.A., DORMONT D.,
« Aluminum hydroxyde adjuvant induces macrophage differentiation toward a specialized antigen-presenting cell type. »
Vaccine **2004** Aug 13 ; 22 (23-24) : 3127-3135.
SPI-BIO, c/o Service de Neurovirologie, 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex, France.
726. HERNAN M.A., JICK S.S., OLEK M.J., JICK H.,
« Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study. »
Neurology **2004** Sep 14 ; 63 (5) : 838-842.
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, 677 Huntington Avenue, Boston, Ma 02115, USA.
727. GEIER M.R., GEIER D.A.,
« A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination : analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. »
Clin.Exp.Rheumatol. **2004** Nov-Dec. ; 22 (6) : 749-755.
The Genetic Centers of America, MedCon, Inc., Silver Spring, Maryland 20905, USA.
728. KHAMAISI M., SHOENFELD Y., ORBACH H.,
« Guillain-Barré syndrome following hepatitis B vaccination. »
Clin.Exp.Rheumatol. **2004** Nov-Dec ; 22 (6) : 767-770.
Department of Internal Medicine B and the Diabetes Center, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel.
729. GIRARD M.,
« Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. »
Autoimmun.Rev. **2005** Feb. ; 4 (2) : 96-100.
1.bd de la République 78000-Versailles, France.
730. BERKUN Y., MIMOUNI D., SHOENFELD Y.,
« Pemphigus following hepatitis B vaccination-coincidence or causality ? »
Autoimmunity **2005** Mar ; 38 (2) : 117-119.
Department of Pediatrics, Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel.
731. GEIER D.A., GEIER M.R.,
« A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. »
Autoimmunity **2005** Jun. ; 38 (4) : 295-301.
Medcon, Inc., Silver Spring, MD 20905, USA.
732. TERNEY D., BENICZKY S., BARSÍ P., KONDAKOR I., PERENYI J., FALUDI B., SZAPPER M., VECSEI L.,
« Multiple sclerosis after hepatitis B vaccination in a 16-year-old patient. »
Chin.Med.J. (Engl). **2006** Jan 5 ; 119 (1) : 77-79.
Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Medical and Pharmaceutical Centre, University of Szeged, P.O. Box 427, H-6701 Szeged, Hungary.
733. WOO E.J., MILLER N.B., BALL R., VAERS Working Group,
« Adverse events after hepatitis A B combination vaccine. »
Vaccine **2006** Mar 24 ; 24 (14) : 2685-2691. Epub 2005 Nov 9.
Food and Drug Administration, Center for biologics Evaluation and research, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852, USA.
734. TEIXEIRA M., ALVES R., CANELHAS A., SELORES M.,
« Anetoderma occurring after hepatitis B vaccination. »
Indian J.Dermatol.Venerol.Leprol. **2006** Jul-Aug. ; 72 (4) : 293-295.
Department of Dermatology, Hospital Geral de Santo Antonio, Porto, Portugal.
735. HERNAN M.A., JICK S.S.,
« Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis : the jury is still out ; »
Pharmacoepidemiol.DrugSaf. **2006** Sep. ; 15 (9) : 653-655.
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Ma 02115, USA.
736. SHLOMOVITZ E., DAVIES W., CAIRNS E., BRINTNELL W.C., GOLDSZMIDT M., DRESSER G.K.,
« Severe necrotizing pancreatitis following combined hepatitis A and B vaccination. »
CMAJ. **2007** Jan 30 ; 176 (3) : 339-342
General Surgery Residency Program, University of Toronto, Toronto, Ontario.
737. KARAKAS M., DURDU M., TUNCER I., CEVLIK F.,
« Gianotti-Crosti syndrome in a child following hepatitis B virus vaccination. »
J.Dermatol. **2007** Feb. ; 34 (2) : 117-120.
Dermatology Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey.
738. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Hepatitis B vaccine. What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 18-07-2007.
<http://www.immunize.org/vis>.
739. HOCINE M.N., FARRINGTON C.P., TOUZE E., WHITAKER H.J., FOURRIER A., MOREAU T., TUBERT-BITTER P.,
« Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events : reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method. »
Vaccine **2007** August 1 ; 25 (31) : 5938-5943. Epub 2007 Jun 8.
INSERM U780, Université Paris XI, Villejuif France.
740. CHOFFRAY A., PINQUIER L., BACHELEZ H.,
« Exacerbation of lupus panniculitis following anti-hepatitis B vaccination. »
Dermatology **2007** ; 215 (2) : 152-154.
Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire, Liège, Belgium.
741. ATALAR H., SARIFAKIOGLU E., DENER C., YANIK B., KOKTENER A., BAYRAK R.,
« Cutaneous lymphoid hyperplasia and reactive lymphadenopathy induced by hepatitis B vaccination. »
Eur.J.Dermatol. **2008** Mar-Apr. ; 18 (2) 188-189.
Department of Orthopaedic Surgery and traumatology, Department of Dermatology, Department of General surgery, Department of Physical Medicine and rehabilitation, Department of Radiology, Department of Pathology, Fatih University School of Medicine, Alparslan Turkes Caddesi N°57 06510 Emek/Ankara, Turkey.
742. ALTMAN A., SZYPER-KRAVITZ M., SHOENFELD Y.,
« HBV vaccine and dermatomyositis : is there an association ? »
Rheumatol.Int. **2008** Apr. ; 28 (6) : 609-612. Epub 2007 nov 23.
Center for Autoimmune Diseases and Department of Medicine B, Sheba Tel-Hashomer, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.
743. DE CARVALHO J.F., SHOENFELD Y.,
« Staus epilepticus and lymphocytic pneumonitis following hepatitis B vaccination. »
Eur.J.Intern.Med. **2008** Jul. ; 19 (5) : 383-385. Epub 2007 Dec 4.
Rheumatology Division, Sao Paulo University School of Medicine, Sao Paulo, Brazil.
744. NANCY A.L., SHOENFELD Y.,
« Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. »
Autoimmun.Rev. **2008** Oct. ; 8 (1) 52-55. Epub 2008 Aug 24.
Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel.
745. POLAT A., AKCA H., DAGDEVIREN E.,
« Severe thrombocytopenia after hepatitis B vaccine in an infant from Turkey. »

- Vaccine **2008** Dec 2 ; 26 (51) : 6495-6496.
Fatih University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Hosdere Caddesi N°: 145, 06540 Y. Ayranci, Ankara, Turkey.
746. DE CARVALHO J.F., PEREIRA R.M., SHOENFELD Y.,
« Systemic polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. »
Eur.J.Intern.Med. **2008** Dec. ; 19 (8) : 575-578. Epub 2008 Apr 18.
Rheumatology Division, Sao Paulo University School of Medicine, Sao Paulo, Brazil.
747. WANG F.Z., CUI F.Q., LIU D.W.,
« [Analysis on the adverse events following immunization of 10 infants death after hepatitis B vaccination.] [Article in Chinese] Zhongguo Yi Miao He Mian Yi **2009** Feb. ; 15 (1) : 52-57.
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China.
748. HANSEN B., BELFAST M., SOUNG G., SONG L., EGAN P.M., CAPEN R., HOGENESCH H., MANCINELLI R., HEM S.L.,
« Effect of the strenght of adsorption of hepatitis B surface antigen to aluminum hydroxyde adjuvant on the immune response. »
Vaccine **2009** Feb. 5 ; 27 (6) : 888-892. Epub 2008 Dec 9.
Department of Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, IN 47907-2091, USA.
749. MIKAELOFF Y., CARIDADE G., SUISSA S., TARDIEU M.,
« Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. »
Neurology **2009** Mar 10 ; 72 (10) : 873-880. Epub 2008 Oct 8.
Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France
750. DOREA J.G., MARQUES R.C., BRANDAO K.G.,
« Neonate exposure to thimerosal mercury from hepatitis B vaccines. »
Am.J.Perinaol. **2009** Aug. ; 26 (7) : 523-527. Epub 2009 Mar 12.
Universidade de Brasilia, DF, Brazil.
751. SOUAYAH N., NASAR A., SURI M.F., QURESHI A.I.,
« Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States : data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). »
J.Clin.Neuromuscul.Dis. **2009** Sep. ; 11 (1) 1-6.
Epidemiological and Outcomes Research Division, Zeenat Qureshi Stroke Resarch Center, Department of neurology, University of Medicine and dentistry of New Jersey, Newark, NJ, USA.
752. ALP H., TAN H., ORBAK Z.,
« Bell's palsy as a possible complication of hepatitis B vaccination in a child. »
J.Health Popul.Nutr. **2009** Oct. ; 27 (5) : 707-708.
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey.
753. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Vaccins anti-hépatite Bs. »
Rel.Epidémiol.Hebd. 2 octobre **2009** ; 84 (40) : 405-420.
754. AGMON-LEVIN N., ZAFRIR Y., PAZ Z., SHILTON T., ZANDMAN-GODDARD G., SHOENFELD Y.,
« Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. »
Lupus **2009** Nov. ; 18 (13) : 1192-1197.
Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel.
755. ERGUVEN M., GUVEN S., AKYUZ U., BILGIC O., LALOGLU F.,
« Optic neuritis following hepatitis B vaccination in a 9-year-old girl. »
J.Chin.Med.Assoc. **2009** Nov. ; 72 (11) : 594-597.
Goztepe Educational and research Hospital, Istanbul, Turkey.
756. FRAUNFELDER F.W., SUHLER E.B., FRAUNFELDER F.T.,
« Hepatitis B vaccine and uveitis : an emerging hypothesis suggested by review of 32 case reports. »
Cutan.Ocul.Toxicol. **2010** Mar ; 29 (1) : 26-29.
Casey Eye Institute, Portland, Oregon 97239, USA.
757. PHAM-LEDARD A., VERGIER B., DOUTRE M.S., BEYLOT-BARRY M.,
« Disseminated cutaneous lymphoid hyperplasia of 12 years' duration triggered by vaccination. »
Dermatology **2010** ; 220 (2) : 176-179. Epub 2009 Dec 23.
Service de Dermatologie, Hôpital du Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France.
758. STUBGEN J.P.,
« Neuromuscular disorders associated with Hepatitis B vaccination. »
J.Neurol.Sci. **2010** May 15 ; 292 (1-2) : 1-4; Epub 2010 7.
Department of Neurology and Neurosciences, Weill Cornell Medical College/New York Presbyterian Hospital, 525 East 68th Street, New York, NY 10065-4885, USA.
759. HEWITSON L., HOUSER L., STOTT C., SACKETT G., TOMKO J.L., ATWOOD D., BLUE L., WHITE E.R.,
« Delayed acquisition of neonatal reflexes in newborn primates receiving a thimerosal-containing hepatitis B vaccine : influence of gestational age and birth weight. »
J.Toxicol.Environ.Health A. **2010** ; 73 (19) : 1298-1313.
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
760. GALLAGHER C.M., GOODMAN M.S.,
« Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997-2002. »
J.Toxicol.Environ.Health A. **2010** ; 73 (24) : 1665-1677.
PhD Program in Population Health and Clinical Outcomes Research, Stony Brook University Medical Center, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, New York, USA.
761. SANTORO D., VITA G., VITA R., MALLAMACE A., SAVICA V., BELLINGHIERI G., BENVENGA S., GANGEMI S.,
« HLA haplotype in a patient with systemic lupus erythematosus triggered by hepatitis B vaccine. »
Clin.Nephrol. **2010** Aug. ; 74 (2) : 150-153.
Unit of Nephrology and Dialysis, Department of Clinical and Experimental Medicine, Messina, Italy.
762. BAGRATUNI L.
« Cephalic tetanus, with report of a case. »
Br.Med.J. **1952** Mar. 1 ; 1 (4756) : 461-463.
Registrar. Department of Clinical Biochemistry, Radcliffe Infirmary, Oxford.
763. D'ANTONA D.,
« La vaccination contre le tétanos. I : De la séroprophylaxie à la vaccination anatoxique. »
Rev.Immunol. (Paris) **1952** ; 16 (1-2) : 1-32.
764. SMITH M.J., MYALL R.W.,
« Tetanus : review of the literature and report of a case. »
Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol. **1976** Apr. ; 41 (4) : 451-456.
765. NAKAZAWA K., KANDA F., ISHIHARA H., MATSUSHITA T., CHIHARA K.,
[« A case of cephalic tetanus presenting with opisthotonus. »] [Article in Japanese]
Rinsho Shinkeigaku **2001** Apr.-May ; 41 (4-5) : 187-190.
Third Division, Department of Medicine, Kobe University School of Medicine.
766. SUDOH A.C.,
« Tetanus : a case report. »
Minn.Med. **1997** Aug. ; 80 (8) : 43-46.
University of Minnesota Medical School's Rural Physician Associate Program (RPAP), Park Rapids, USA.
767. SANYA E.O., TAIWO S.S., OLARINOYE J.K., AJE A., DARAMOLA O.O., OGUNNIYI A.,
« A 12-year review of cases of adult tetanus managed at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. »
Trop.Doct. **2007** Jul. ; 37 (3) : 170-173.
Department of Medicine, University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria.
768. BROOK I.,
« Current concepts in the management of Clostridium tetani infection. »
Expert.Rev.Anti Infect.Ther. **2008** Jun. ; 6 (3) 327-336.
Georgetown University School of Medicine, 4431 Albemarle Street NW, Washington, DC 20016, USA.
769. SUN K.O., CHAN Y.W., CHEUNG R.T., SO P.C., YU Y.L., LI P.C.,
« Management of tetanus : a review of 18 cases. »
J.R.Soc.Med. **1994** Mar. ; 87 (3) : 135-137.
Department of Anaesthesia, Kwong Wah Hospital, Hong Kong.
770. FRANCOIS M.P., ROBERTS J.R., HEWLETT D.,
« Tetanus in a parenteral drug abuser : report of a case. »
J.Natl.Med.Assoc. **1994** Mar. ; 86 (3) : 223-225.
Department of Medicine, Harlem Hospital-Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.
771. IQBAL N.,
« Tetanus in i.v. heroin users. »
Ann.Saudi Med. **2001** Sep.-Nov. ; 21 (5-6) : 296-299.
Al Amal Hospital, Jeddah, Saudi Arabia.
772. THOMAS R.M., BELLAMY M.C.,
« Tetanus in a subcutaneous drug abuser : ineffectiveness of intrathecal baclofen. »
Anaesth.Intensive Care **2006** Dec. ; 34 (6) : 811-815.
Intensive Care Unit, St James' s University Hospital, Leeds, United Kingdom.
773. BURGESS J.A., WAMBAUGH G.W., KOCZARSKI M.J.,
« Report of a case : reviewing cephalic tetanus. »
J.Am.Dent.Assoc. **1992** Jul. ; 123 (7) : 67-70.
Department of Oral Medicine, School of Dentistry, University of Washington.

774. MORSE H.E., KENT J.N., ROTHSCCHILD H.,
« Tetanus-review of the literature and report of a case. »
J.Oral Surg. **1978** Jun. ; 36 (6) : 462-466.
775. FLESHNER P.R., HUNTER J.G., RUDICK J.,
« Tetanus after gastrointestinal surgery. »
Am.J.Gastroenterol. **1988** Mar. ; 83 (3) : 298-300.
Department of Surgery, Mount Sinai School of Medicine, City University of New York, New York.
776. RAGHURAM J., ONG Y.Y., WONG S.Y.,
« Tetanus in Singapore : report of three cases. »
Ann.Acad.Med.Singapore **1995** Nov. ; 24 (6) : 869-873.
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Singapore General Hospital.
777. STASSEN P.M., KOPPEJAN E.H., VAN DIJKE B.J., WIRTZ J.J.,
[« A patient with tetanus without an obvious point of entry. »]
[Article in Dutch]
Ned.Tijdschr.Geneeskd. **1998** Oct. 24 ; 142 (43) : 2361-2363.
Afdeling Interne Geneeskunde, Laurentius Ziekenhuis, Roermond.
778. KANCHANAPONGKUL J.,
« Tetanus in adults : a review of 85 cases at Chon Buri Hospital. »
J.Med.Assoc.Thai. **2001** Apr. ; 84 (4) : 494-499.
Department of Medicine, Chon Buri Hospital, Thailand.
779. HAHN B.J., EROGUL M., SINERT R.,
« Case report of tetanus in an immunized, healthy adult and no point of entry. »
J.Emerg.Med. **2004** Oct. ; 27 (3) : 257-260.
Department of Emergency Medicine, State University of New York-Dowstate Medical Center, Brooklyn, New York 11203, USA.
780. GALAZKA A.M.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 3 : Le tétanos. »
Org.mond.Santé Genève **1993** .
781. REY M., GUILLAUMONT P., D'INTIGNANO B.M.,
« Benefits of immunization versus risk factors in tetanus. »
Dev.Biol.Stand. **1979** ; 43 : 15-23.
782. EREGIE C.O.,
« Epidemiological factors associated with neonatal tetanus mortality : observations from a cluster survey in Nigeria. »
East.Afr.Med.J. **1993** Jul. 70 (7) : 434-437.
Department of Paediatrics, Specialist Hospital, Yola, Adamawa State, Nigeria.
783. EREGIE C.O., OFOVWE G.,
« Factors associated with neonatal tetanus mortality in northern Nigeria. »
East.Afr.Med.J. **1995** Aug. ; 72 (8) : 507-509.
Institute of Child Health, University of Benin, Edo State, Nigeria.
784. LEROY O., GARENNE M.,
« Risk factors of neonatal tetanus in Senegal. »
Int.J.Epidemiol. **1991** Jun. ; 20 (2) : 521-526.
Institut Pasteur-Mérieux, Marnes la Coquette, France.
785. BASU S., PAUL D.K., GANGULY S., CHANDRA P.K.,
« Risk factors for mortality from neonatal tetanus : 7 years experience in North Bengal, India. »
Ann.Trop.Paediatr. **2006** Sep. ; 26 (3) : 233-239.
Department of Pediatrics, North Bengal Medical College and Hospital, Sushrutnagar, Darjeeling, India.
786. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Vérification de l'élimination du tétanos néonatal au Népal au moyen d'une enquête par sondage en grappes pour le contrôle de la qualité des lots. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 31 mars **2006** ; 81 (13) : 120-127.
787. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Incidence du tétanos néonatal dans l'Etat de Kano, Nigéria, 2006. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 17 Novembre **2006** ; 81 (46) : 433-440.
788. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Validation de l'élimination du tétanos néonatal en Zambie à l'aide d'un sondage en grappes pour le contrôle de la qualité des lots. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 4 avril **2008** ; 83 (14) : 119-124.
789. CHONGSUWIVATWONG V., BUJAKORN L., KANPOY V., TREETRONG R.,
« Control of neonatal tetanus in southern Thailand. »
Int.J.Epidemiol. **1993** Oct. ; 22 (5) : 931-935.
Epidemiology Unit, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Thailand.
790. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Evaluation de l'élimination du tétanos néonatal maternel et néonatal dans l'état du Kerala (Inde). »
Rel.Epidemiol.Hebd. 15 Septembre **2006** ; 81 (37) : 354-356.
791. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Validation de l'élimination du tétanos néonatal dans quelques états – Inde, 2007. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 23 Mai **2008** ; 83 (21) : 185-192.
792. ROPER M.H., VANDELAER J.H., GASSE F.L.,
« Maternal and neonatal tetanus. »
Lancet **2007** Dec. 8 ; 370 (9603) : 1947-1959.
Weybridge, VT, USA.
793. RAMOS J.M., REYES F., TEFAMARIAM A.,
« Tetanus in a rural Ethiopian hospital. »
Trop.Doct. **2008** Apr. 38 (2) : 104-105.
Hospital General Universitario de Elche, Cami de l'Amazara, Elche 11.03203, Alicante, Spain.
794. BLAICH A., HELLWIG B., BOGDAN C.,
[« Tetanus following an abrasion injury. »] [Article in German]
Dtsch.Med.Wochenschr. **2006** Apr. 28 ; 131 (17) : 979-981.
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg.
795. PETROVIC V., SEGULJEV Z., PETROVIC M., ILIC S.,
[« Epidemiological characteristics of tetanus in Vojvodina. »] [Article in Serbian]
Med.Pregl. **2006** Nov.-Dec. ; 59 (11-12) : 551-555.
Sektor za epidemiologiju, Institut za zastitu zdravlja, Novi Sad.
796. PASCUAL F.B., MCGINLEY E.L., ZANARDI L.R., CORTESE M.M., MURPHY T.V.,
« Tetanus surveillance—United States, 1998-2000. »
MMWR Surveill.Summ. **2003** Jun. 20 ; 52 (3) : 1-8.
Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, USA.
797. LONG A.P.,
« Tetanus Toxoid, Its Use in the United States Army. »
Am.J.Public Health Nations Health **1943** Jan. ; 33 (1) : 53-57.
United States Army, Division of Preventive Medicine, Office of the Surgeon General, Washington, D.C.
798. GOULON M., GIRARD O., GROSBUIS S., DESORMEAU J.P., CAPPONI M.F.,
« Les anticorps antitétaniques. Titrage avant séroanatoxino-thérapie chez 64 tétaniques. »
Nouv.Presse Med. **1972** Dec 16 ; 1 (45) : 3049-3050.
799. BERGER S.A., CHERUBIN C.E., NELSON S., LEVINE L.,
« Tetanus despite preexisting antitetanus antibody. »
JAMA **1978** Aug 25 ; 240 (8) : 769-770.
800. CRONE N.E., REDER A.T.,
« Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. »
Neurology **1992** Apr. ; 42 (4) : 761-764.
Department of Neurology, University of Chicago, IL 60637.
801. PRYOR T., ONARECKER C., CONIGLIONE T.,
« Elevated antitoxin titers in a man with generalized tetanus. »
J.Fam.Pract. **1997** Mar. ; 44 (3) : 299-303.
St Anthony Hospital Family Practice Residency, Oklahoma City, OK 73102, USA.
802. ABRAHAMIAN F.M., POLLACK C.V. Jr., LOVECCHIO F., NANDA R., CARLSON R.W.,
J.Emerg.Med. **2000** Feb. ; 18 (2) : 189-193.
« Fatal tetanus in a drug abuser with 'protective' antitetanus antibodies. »
Department of Emergency Medicine, Maricopa Integrated Health System, Phoenix, Arizona 85008, USA.
803. PASSEN E.L., ANDERSEN B.R.,
« Clinical tetanus despite a protective level of toxin-neutralizing antibody. »
JAMA **1986** Mar. 7 ; 255 (9) : 1171-1173.
804. NIVEDITA N.,
« Severe tetanus—in spite of tetanus toxoid. »
Med.J.Malaysia **1994** Mar. ; 49 (1) : 105-107.
Muar Hospital, Muar Johor.
805. RAI P.J.,
« Tetanus : a case study. »
J.Am.Board Fam.Pract. **2001** May-Jun. ; 14 (3) : 223-224.
From a private practice. J. Raia, MS,MD, 89 Job's Lane, Southampton, NY 11968-4800.
806. ATABEK M.E., PIRGON O.,
« Tetanus in a fully immunized child. »
J.Emerg.Med. **2005** Oct. ; 29 (3) : 345-346.
807. BELTRAN A., GO E., HAQ M., CLARKE H.B., ZAMAN M., RECCO R.A.,

- « A case of clinical tetanus in a patient with protective antitetanus antibody level. »
South.Med.J. **2007** Jan. ; 100 (1) : 83.
808. KONIG K., RINGE H., DORNER B.G., DIERS A., UHLENBERG B., MULLER D., VARNHOLT V., GAEDICKE G.,
« Atypical tetanus in a completely immunized 14-year-old boy. »
Pediatrics **2007** Nov. ; 120 (5) : e 1355-1358.
Children's Hospital, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany.
809. FEIJAO A.R., DE BRITO D.M., PERES D.A., GALVAO M.T.,
[« Accidental tetanus in the State of Ceara, between 2002 and 2005. »] [Article in Portuguese]
Rev.Soc.Bras.Med.Trop. **2007** Jul.-Aug. ; 40 (4) : 426-430.
Hospital Sao José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, CE.
810. PREVOTS R., SUTTER R.W., STREBEL P.M., COCHI S.L., HADLER S.,
« Tetanus surveillance—United States, 1989-1990. »
MMWR CDC Surveill.Summ. **1992** Dec. 11 ; 41 (8) : 1-9.
811. IZURIETA H.S., SUTTER R.W., STREBEL P.M., BARDENHEIER B., PREVOTS D.R., WHARTON M., HADLER S.C.,
« Tetanus surveillance—United States, 1991-1994. »
MMWR CDC Surveill.Summ. **1997** Feb. 21 ; 46 (2) : 15-25.
Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, USA.
812. BARDENHEIER B., PREVOTS D.R., KHETSURIANI N., WHARTON M.,
« Tetanus surveillance—United States, 1995-1997. »
MMWR CDC Surveill.Summ. **1998** Jul. 3 ; 47 (2) : 1-13.
Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, CDC, Atlanta, GA, USA.
813. SHIN D.H., YU H.S., PARK J.H., SHIN J.H., KIM S.J.,
« Recently occurring adult tetanus in Korea : emphasis on immunization and awareness of tetanus. »
J.Korean Med.Sci. **2003** Feb. ; 18 (1) : 11-16.
Department of Internal Medicine, Chonnam National University, Medical School, 8 Hakdong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea.
814. TUTTLE J., CHEN R.T., RANTALA H., CHERRY J.D., RHODES P.H., HADLER S.,
« The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. »
Am.J.Public Health **1997** Dec. ; 87 (12) : 2045-2048.
National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
815. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Vaccinations antidiphtériques »
Stat.Epidémiol.Démogr.Ann. **1960** : 769-783.
816. GALAZKA A.M.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 2 : La diphtérie. »
Org.mond.Santé Genève **1993** .
817. CODY C.L., BARAFF L.J., CHERRY J.D., MARCY S.M., MANCLARK C.R.,
« Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. »
Pediatrics **1981** Nov. ; 68 (5) : 650-660.
818. VITEK C.R., WHARTON M.,
« Diphtheria in the former Soviet Union : reemergence of a pandemic disease. »
Emerg.Infect.Dis. **1998** Oct-Dec. ; 4 (4) : 539-550.
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA.
819. GOLAZ A., HARDY I.R., GLUSHKEVITCH T.G., AREYTCHUK E.K., DEFOREST A., STREBEL P., WHARTON M., SUTTER R.W.,
« Evaluation of a single dose of diphtheria-tetanus toxoids among adults in Odessa, Ukraine, 1995 : immunogenicity and adverse reactions. »
J.Infect.Dis. **2000** Feb. ; 181 Suppl 1 : S 203-207.
Child Vaccine Preventable Disease Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
820. GOLAZ A., HARDY I.R., STREBEL P., BISGARD K.M., VITEK C., POPOVIC T., WHARTON M.,
« Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the Former Soviet Union : implications for diphtheria control in the United States. »
J.Infect.Dis. **2000** Feb. ; 181 Suppl 1 : S 237-243.
Child Vaccine preventable Disease Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
821. OHUABUNWO C., PEREVOSCIKOV S., GRISKEVICA A., GARGIULO P., BRILLA A., VIKSNA L., GLISMANN S., WHARTON M., VITEK C.,
« Respiratory diphtheria among highly vaccinated military trainees in Latvia : improved protection from DT compared with Td booster vaccination. »
Scand.J.Infect.Dis. **2005** ; 37 (11-12) : 813-820.
National Environmental Health Center, Riga, Latvia.
822. MANDLIK A., SWIERCZYNSKI A., DAS A., TON-THAT H.,
« *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelial cells. »
Mol.Microbiol. **2007** Apr. ; 64 (1) : 111-124.
Department of Molecular, Microbial, and Structural Biology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT 06030, USA.
823. KOLODKINA V.L., TITOV L.P., SHARAPA T.N., DROZHZHINA O.N.,
[« Point mutation in tox promoter/operator and diphtheria toxin repressor (DTXR) gene associated with the level of toxin production by *Corynebacterium diphtheriae* strains isolated in Belarus. »] [Article in Russian]
Mol.Gen.Mikrobiol.Virusol. **2007** ; (1) : 22-29.
824. KOMBAROVA Slu, BORISOVA Olu, MEL'NIKOV V.G., GUBINA N.I., LOSEVA L.V., MAZUROVA I.K.,
[« Polymorphism of tox and dtxR genes in circulating strains of *Corynebacterium diphtheriae*. »] [Article in Russian]
Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol. **2009** Jan-Feb. ; (1) : 7-11.
825. NETTERLID E., BRUZE M., HINDSEN M., ISAKSSON M., OLIN P.,
« Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium. »
Vaccine **2004** Sep 9 ; 22 (27-28) : 3698-3706.
Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE 171 82 Solna, Sweden.
826. PIACENTINI S., CONTRERA-MORENO L.,
[« After vaccination adverse effects in the city of Campo Grande (MS, Brazil). »] [Article in portuguese]
Cien.Saude Colet. **2011** Feb. ; 16 (2) : 531-536.
Polo Anhanguera, Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Regiao do Pantanal, Campo Grande MS.
827. GALAZKA A.M.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 4 : La coqueluche. »
Org.mond.Santé Genève **1993** .
828. KHETSURIANI N., BISGARD K., PREVOTS D.R., BRENNAN M., WHARTON M., PANDYA S., POPPE A., FLORA K., DAMERON G., QUINLISK P.,
« Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. »
Pediatr.Infect.Dis.J. **2001** Dec. ; 20 (12) : 1108-1112.
National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
829. CRAIG A.S., WRIGHT S.W., EDWARDS K.M., GREENE J.W., HAYNES M., DAKE A.D., SCHAFFNER W.,
« Outbreak of pertussis on a college campus. »
Am.J.Med. **2007** Apr. ; 120 (4) : 364-368.
Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, GA, USA.
830. KRIZ B., FABIANOVA K., MAIXNEROVA M., BENES C., MALY M.,
[« Pertussis : a reemerging infection ? »] [Article in Czech]
Epidemiol.Mikrobiol.Immunol. **2007** Apr. ; 56 (2) : 51-65.
Státní zdravotní ústav, Praha.
831. KING A.J., VAN GORKOM T., PENNING S.J.L., VAN DER HEIDE H.G., HE Q., DIAVATOPOULOS D., HEUVELMAN K., VAN GENT M., VAN LEEUWEN K., MOOI F.R.,
« Comparative genomic profiling of Dutch clinical Bordetella pertussis isolates using DNA microarrays : identification of genes absent from epidemic strains. »
BMC Genomics **2008** Jun 30 ; 9 : 311.
Laboratory for Infectious Diseases and Creening Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands.
832. HEIKKINEN E., XING D.K., OLANDER R.M., HYTONEN J., VILJANEN M.K., MERTSOLA J., HE Q.,
« Bordetella pertussis isolates in Finland : serotype and fimbrial expression. »
BMC Microbiol. **2008** Sep 25 ; 8 : 162.
Pertussis Reference Laboratory, national Institute for Health and Welfare, Kiinamyllynkatu 13, 20520 Turku, Finland.
833. LITT D.J., NEAL S.E., FRY N.K.,

- « Changes in genetic diversity of the *Bordetella pertussis* population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type. »
J.Clin.Microbiol. **2009** Mar ; 47 (3) : 680-688. Epub 2009 Jan 21.
Respiratory and Systemic Infection Laboratory, Health Protection Agency Centre for Infections, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, United Kingdom.
834. VAN GENT M., DE GREEFF S.C., VAN DER HEIDE H.G., MOOI F.R.,
 « An investigation into the cause of the 1983 whooping cough epidemic in the Netherlands. »
Vaccine **2009** Mar 18 ; 27 (13) : 1898-1903. Epub 2009 Jan 31.
Laboratory for Infectious Diseases and Screening, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, PO Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands.
835. KALLONEN T., HE Q.,
 « *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. »
Expert.Rev.Vaccines **2009** Jul. ; 8 (7) : 863-875.
Department of Infectious Disease Surveillance & Control, National Institute for Health & Welfare (TH), Turku, Finland.
836. ELOMAA A., HE Q., MINH N.N., MERTSOLA J.,
 « Pertussis before and after the introduction of acellular pertussis vaccines in Finland. »
Vaccine **2009** Sep 4 ; 27 (40) : 5443-5449. Epub 2009 Jul 21.
Department of Infectious Disease Surveillance & Control, Pertussis Reference Laboratory, national Institute for Health and Welfare, Kiinamyllynkatu 13, 20520 Turku, Finland.
837. MERTSALOVA N.U., BORISOVA Olu, SHINKAREV A.S., BRITSINA M.V., OZERETSKOVSKAIA M.N., MAZUROVA I.K., ALESHKIN V.A., GADUA N.T., ZAKHAROVA N.S.,
 [« Dynamics of changes in pathogenic characteristics of *Bordetella pertussis* strains. »] [Article in Russian]
Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol. **2009** Nov-Dec. ; (6) : 7-11.
838. KAMANO H., MORI T., MAETA H., TAMINATO T., ISHIDA T., KISHIMOTO N., KATAMI T., SATO M., KAMACHI K., MOCHIDA Y.,
 « Analysis of *Bordetella pertussis* agglutinin titers during an outbreak of pertussis at a university in Japan. »
Jpn.J.Infect.Dis. **2010** Mar. ; 63 (2) : 108-112.
Health Science Center, Kagawa University, Takamatsu, Kagawa, Japan.
839. HOCHWALD O., BAMBERGER E.S., RUBIN L., GERSHTEIN R., SRUGO I.,
 « A pertussis outbreak among daycare children in Northern Israel : who gets sick ? »
Isr.Med.Assoc.J. **2010** May ; 12 (5) : 283-286.
Department of Pediatrics, Bnai Zion Medical Center, Haifa, Israel.
840. JARDINE A., CONATY S.J., LOWBRIDGE C., STAFF M., VALLY H.,
 « Who gives pertussis to infants ? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. »
Commun.Dis.Intell. **2010** Jun. ; 34 (2) : 116-121.
Public Health Unit, Sydney South west Area Health Service, Camperdown, New South Wales.
841. BARRET A.S., RYAN A., BRESLIN A., CULLEN L., MURRAY A., GROGAN J., BOURKE S., COTTER S.,
 « Pertussis outbreak in northwest Ireland, January – June 2010. »
Euro.Surveill. **2010** Sep 2 ; 15 (35). pii : 19654.
Health Protection Surveillance Centre (HPSC), Dublin, Ireland.
842. PATERSON J.M., SHEPPEARD V.,
 « Nosocomial pertussis infection of infants : still a risk in 2009. »
Commun.Dis.Intell. **2010** Dec. ; 34 (4) : 440-443.
Sydney West Centre for Population Health, Parramatta, New South Wales.
843. MIYASHITA N., KAWAI Y., YAMAGUCHI T., OUCHI K., KUROSE K., OKA M.,
 « Outbreak of pertussis in a university laboratory. »
Intern.Med. **2011** ; 50 (8) : 879-885. Epub 2011 Apr 15.
Department of Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School, Japan.
844. VAX INFO ,
 « Coqueluche : l'importance de la vaccination. »
Vax Info n° 59 de mai **2011** : 6-8.
845. NAM K.H.,
 « Experimental autoimmune encephalomyelitis in cynomolgus monkeys. »
J.Vet.Sci. **2000** Dec. ; 1 (2) : 127-131.
Department of Internal medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, 52242, USA.
846. ZHOU J., ZHANG J.S., MA B.L., MAMULA M.J.,
 « Experimental autoimmune encephalomyelitis in the Wistar rat : dependence of MBP-specific T cell responsiveness on B7 costimulation. »
Autoimmunity **2002** May ; 35 (3) : 191-199.
Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520, USA.
847. TAFRESHI A.P., MOSTAFAVI H., ZEYNALI B.,
 « Induction of experimental allergic encephalomyelitis in C57/BL6 Mice : an animal model for multiple sclerosis. »
Iran J.Allergy Asthma Immunol. **2005** Sep. ; 4 (3) : 113-117.
The National Research Centre for genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran.
848. ZHAO C.B., COONS S.W., CUI M., SHI F.D., VOLLMER T.L., MA C.Y., KUNIYOSHI S.M., SHI J.,
 « A new EAE model of brain demyelination induced by intracerebroventricular pertussis. »
Biochem.Biophys.Res.Commun. **2008** May 23 ; 370 (1) : 16-21. Epub 2008 Mar 11.
Department of Neurology, Barrow neurological Institute, 500 W Thomas Road, Suite 720, Phoenix, AZ 850013, USA.
849. LU C., PELECH S., ZHANG H., BOND J., SPACH K., NOUBADE R., BLANKENHORN E.P., TEUSCHER C.,
 « Pertussis toxin induces angiogenesis in brain microvascular endothelial cells. »
J.Neurosci.Res. **2008** Sep. ; 86 (12) : 2624-2640.
Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont 05405, USA.
850. DECKER M.D., EDWARDS K.M., STEINHOFF M.C., RENNELS M.B., PICHICHERO M.E., ENGLUND J.A., ANDERSON E.L., DELORIA M.A., REED G.F.,
 « Comparison of 13 acellular pertussis vaccine : adverse reactions. »
Pediatrics **1995** Sep. ; 96 (3 Pt 2) : 557-566.
Department of Preventive medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232-2637, USA.
851. DELORIA M.A., BLACKWELDER W.C., DECKER M.D., ENGLUND J.A., STEINHOFF M.C., PICHICHERO M.E., RENNELS M.B., ANDERSON E.L., EDWARDS K.M.,
 « Association of reactions after consecutive acellular or whole-cell pertussis vaccine immunizations. »
Pediatrics **1995** Sep. ; 96 (3 Pt 2) : 592-594.
Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD 20892, USA.
852. GUSTAFSSON L., HALLANDER H.O., OLIN P., REIZENSTEIN E., STORSAETER J.,
 « A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole -cell pertussis vaccine. »
N.Engl.J.Med. **1996** Feb 8 ; 334 (6) : 349-355.
Sachs'Children's Hospital, Stockholm, Sweden.
853. DECKER M.D., EDWARDS K.M.,
 « The multicenter acellular pertussis trial : an overview. »
J.Infect.Dis. **1996** Nov. ; 174 Suppl 3 : S 270-275.
Department of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee 37232-2637, USA.
854. PICHICHERO M.E., DELORIA M.A., RENNELS M.B., ANDERSON E.L., EDWARDS K.M., DECKER M.D., ENGLUND J.A., STEINHOFF M.C., DEFOREST A., MEADE B.D.,
 « A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children; »
Pediatrics **1997** nov. ; 100 (5) : 772-788.
Department of Microbiology and Immunology, University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York 14642, USA..
855. NAKAYAMA T., ONODA K.,
 « Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994- to 2004. »
Vaccine **2007** jan 5 ; 25 (3) : 570-576. Epub 2006 Aug 4.
Laboratory of Viral Infection I, Kitasato Institutes for Life Sciences, Kitasato University, Shirokane 5-9-1, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan.
856. ZIELINSKI A.; ROSINSKA M.,
 « Comparison of adverse effects following immunization with vaccine containing whole-cell vs. acellular pertussis components. »
Przegl.Epidemiol. **2008** ; 62 (3) : 589-596.
Department of Epidemiology, National Institute of Public Health-PZH, Warszawa.
857. SHORVON S., BERG A.,
 « Pertussis vaccination and epilepsy—an erratic history, new research and the mismatch between sciences and social policy. »
Epilepsia **2008** Feb. ; 49 (2) : 219-225. Epub 2007 Dec 18.
UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom.
858. AYDIN H., OZGUL E., AGILDERE A.M.,

- « Acute necrotizing encephalopathy secondary to diphtheria, tetanus toxoid and whole-cell pertussis vaccination : diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy findings. »
Pediatr.Radiol. **2010** Jul. ; 40 (7) : 1281-1284. Epub 2010 Jan 30.
Department of radiology, Baskent University Hospital, Ziya Gokalp, Cad 10, sok N° : 45 Bahcelievler, Ankara 06610, Turkey.
859. ZHANG X., GOEBEL E.M., RODRIGUEZ M.E., PRESTON A., HARVILL E.T.,
 « The O antigen is a critical antigen for the development of a protective immune response to *Bordetella parapertussis*; »
Infect.Immun. **2009** Nov. ; 77 (11) : 5050-5058. Epub 2009 Sep 8.
Department of Veterinary and Biomedical Sciences, The Pennsylvania State University, 115 Henning Building, university Park, PA 16802, USA.
860. LONG G.H., KARANIKAS A.T., HARVILL E.T., READ A.F., HUDSON P.J.,
 « Acellular pertussis vaccination facilitates *Bordetella parapertussis* infection in a rodent model of bordetellosis. »
Proc.Biol.Sci. **2010** Jul 7 ; 277 (1690) : 2017-2025. Epub 2010 Mar 3.
Center for Infectious Disease Dynamics, Department of Biology, The Pennsylvania State University, University Park, PA 16802, USA.
861. LAVINE J., BROUTIN H., HARVILL E.T., BJORNSTAD O.N.,
 « Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. »
Vaccine **2010** Dec 10 ; 29 (1) : 11-16. Epub 2010 Oct 27.
Department of Biology, 501 ASI Bldg, Penn State University, University Park, PA 16802, USA.
862. KUROVA N., NJAMKEPO E., BRUN D., TSENEVA G., GUISO N.,
 « Monitoring of *Bordetella* isolates circulating in Saint Petersburg, Russia between 2001 and 2009. »
Res.Microbiol. **2010** Dec. ; 161 (10) : 810-815. Epub 2010 Sep 24.
Institut Pasteur Epidemiology and Microbiology-Bacterial Respiratory Infections Laboratory, 14, Mira street, 197101 St Petersburg, Russia.
863. BOUCHEZ V., BRUN D., DORE G., NJAMKEPO E., GUISO N.,
 « *Bordetella parapertussis* isolates not expressing pertactin circulating in France. »
Clin.Microbiol.Infect. **2011** May ; 17 (5) : 675-682. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03303.x.
Institut Pasteur, Unité Prévention et Thérapie Moléculaire des Maladies Humaines, URA-CNRS 3012, Paris, France.
864. World Population Prospects.
 « The 2006 Revision. »
 United nations, New York, **2007**.
 Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
865. World Health Organization (WHO)
 « Health service coverage »
World Health Statistics **2007**.
866. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
 « Maladies infectieuses » et « Couverture par les services de santé »
Statistiques sanitaires mondiales **2008**.
867. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
 « Maladies infectieuses » et « Couverture par les services de santé »
Statistiques sanitaires mondiales **2009**.
868. BARAFF L.J., CODY C.L., CHERRY J.D.,
 « DTP-associated reactions : an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose; »
Pediatrics **1984** Jan. ; 73 (1) : 31-36.
869. BARAFF L.J., CHERRY J.D., CODY C.L., MARCY S.M., MANCLARK C.R.,
 « DTP vaccine reactions : effect of prior reactions on rate of subsequent reactions. »
Dev.Biol.Stand. **1985** ; 61 : 423-428.
870. IPP M.M., GOLD R., GREENBERG S., GOLDBACH M., KUPFERT B.B., LLOYD D.D., MARESKY D.C., SAUNDERS N., WISE S.A.,
 « Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine; »
Pediatr.Infect.Dis.J. **1987** Aug. ; 6 (8) : 721-725.
Division of General Paediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada.
871. IPP M.M., GOLD R., GOLDBACH M., D.D., MARESKY D.C., SAUNDERS N., GREENBERG S., DAVY T.,
 « Adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis—polio vaccination at 18 months of age : effect of injection site and needle length. »
Pediatrics **1989** May ; 83 (5) : 679-682.
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toronto, Ontario, Canada.
872. HOWSON C.P., FINEBERG H.V.,
 « Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. »
JAMA **1992** Jan 15 ; 267 (3) : 392-396.
Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, DC 20418.
873. FARRINGTON P., PUGH S., COLVILLE A., FLOWER A., NASH J., MORGAN-CAPNER P., RUSH M., MILLER e.,
 « A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. »
Lancet **1995** Mar 4 ; 345 (8949) : 567-569.
Public health laboratory Service Statistics Unit, Communicable Disease Surveillance Center, London, UK.
874. CLEMENTS C.J.,
 « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 4. Manifestations indésirables après la vaccination antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheuse. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 17-25.
 Version anglaise imprimée en 2000.
875. BOCCARA F., BENHALEM-SIGAUX N., COHEN A.,
 « Acute myopericarditis after diphtheria, tetanus, and polio vaccination. »
Chest **2001** Aug. ; 120 (2) : 671-672.
Service de cardiologie, Saint Antoine University and Medical School, Paris, France.
876. GEIER D.A., GEIER M.R.,
 « Serious neurological conditions following pertussis immunization : an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. »
Pediatr.Rehabil. **2002** Jul-Sep. ; 5 (3) : 177-182.
MedCon.Inc., Silver Spring, MD, USA.
877. TISHLER M., SHOENFELD Y.,
 « Vaccination may be associated with autoimmune diseases. »
Isr.Med.Assoc.J. **2004** Jul. ; 6 (7) : 430-432.
Department of Medicine B, Assf Harofe Medical Center, Zerifin, Israel.
878. GEIER D.A., GEIER M.R.,
 « An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. »
J.Toxicol.Environ.Health **2006** Aug. ; 69 (15) : 1481-1485.
The genetics Centers of America, Silver Spring., Maryland 20905, USA.
879. RIEL-ROMERO R.M.,
 « Acute transverse myelitis in a 7-month-old boy after diphtheria-tetanus-pertussis immunization. »
Spinal Cord. **2006** Nov. ; 44 (11) : 688-691. Epub 2005 Nov 29.
Department of Neurology, University of Kentucky, Kentucky, USA.
880. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
 « Diphtheria, Tetanus & Pertussis vaccines. What you need to know. »
 Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 17-05--2007.
<http://www.immunize.org/vis>.
881. TOPLAK N., AVCIN T.,
 « Vaccination of healthy subjects and autoantibodies : from mice through dogs to humans. »
Lupus **2009** ; 18 : 1186-1191
Department of Allergology, Rheumatology and Clinical Immunology, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
882. AGMON-LEVIN N., KIVITY S., SZYPER-KRAVITZ M., SHOENFELD Y.,
 « Transverse myelitis and vaccines : a multi-analysis; »
Lupus **2009** Nov. ; 18 (13) : 1198-1204.
Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-hashomer, Israel.
883. KAYA A., ACIKGOZ M., USTYOL L., AVCU S., SAL E., OKUR M., CAKSEN H.,
 « A case of acute disseminated encephalomyelitis mimicking leucodystrophy. »
Kurume Med.J. **2010** ; 57 (3) : 85-89.
Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital, Yüzüncü Yil University, Van, Turkey.
884. AGERGAARD J., NANTE E., POULSTRUP G., NIELSEN J., FLANAGAN K.L., OSTERGAARD L., BENN C.S., AABY P.,
 « Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine administered simultaneously with measles vaccine is associated with increased morbidity and poor growth in girls. A randomised trial from Guinea-bissau. »
Vaccine **2011** Jan 10 ; 29 (3) : 487-500. Epub 2010 Nov 18.

885. WEI S.H., CHAO Y.N., HUANG S.E., LEE T.F., CHANG L.Y.,
« Adverse effects of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine in 6- to 7-year-old children; »
Pediatr. Neonatol. **2011** Feb. ; 52 (1) : 38-41. Epub 2011 Feb 17.
Taiwan Centers for Disease Control, Department of health, Taiwan.
886. MICHOS A.G., SYRIOPOULOU V.P., HADJICHRISTODOULOU C., DAIKOS G.L., LAGONA E., DOURIDAS P., MOSTROU G., THEODORIDOU M.,
« Aseptic meningitis in children : analysis of 506 cases. »
PLoS One **2007** Aug 1 ; 2 (7) : e674.
First Department of Pediatrics, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens University, Athens, Greece.
887. THEODORIDOU M.N., VASILOPOULOU V.A., ATSALE E.E., PANGALIS A.M., MOSTROU G.J., SYRIOPOULOU V.P., HADJICHRISTODOULOU C.S.,
« Meningitis registry of hospitalized cases in children : epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. »
BMC Infect. Dis. **2007** Aug 30 ; 7 :101.
First Department of Pediatrics, Aghia Sophia Children's Hospital, University of Athens 11527, Greece.
888. KARANIKA M., VASILOPOULOU V.A., KATSIOLIS A.T., PASTERGIOU P., THEODORIDOU M.N., HADJICHRISTODOULOU C.S.,
« Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen : data from the Meningitis Registry; »
PLoS One **2009** Jul 29 ; 4 (7) : e6426.
Department of Hygiene and Epidemiology, University of Thessaly, Thessaly, Greece.
889. PAVASILEIOU K., PAVASILEIOU E., TZANAKAKI G., VOYATZI A., KREMASTINOU J., CHATZIPANAGIOTOU S.,
« Acute Bacterial Meningitis Cases Diagnosed by Culture and PCR in a Children's Hospital Throughout a 9-year Period (2000-2008) in Athens, Greece. »
Mol. Diagn. Ther. **2011** mar 31. doi : 10.2165/11587690-000000000-00000. [Epub ahead of print]
Department of Clinical Microbiology, Penteli Childrens Hospital, Athens, Greece.
890. MOLSTIEN J.B., GROSS T.P., KURITSKY J.N.,
« Adverse reactions reported following receipt of Haemophilus influenzae type b vaccine : an analysis after 1 year of marketing. »
Pediatrics **1987** Aug. ; 80 (2) : 270-274.
891. VADHEIM C.M., GREENBERG D.P., MARCY S.M., FROESCHLE J., WARD J.I.,
« Safety evaluation of PRP-D Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children immunized at 18 months of age and older : follow-up study of 30,000 children. »
Pediatr. Infect. Dis. J. **1990** Aug. ; 9 (8) : 555-561.
UCLA Center for Vaccine Research, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance 90502.
892. VADHEIM C.M., GREENBERG D.P., BORDENAVE N., ZIONTZ L., CHRISTENSON P., WATERMAN S.H., WARD J.I.,
« Risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b in Los Angeles County children 18-60 months of age. »
Am. J. Epidemiol. **1992** Jul 15 ; 136 (2) : 221-235.
UCLA Center for Vaccine Research, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance 90502.
893. TSOLIA M.N., THEODORIDOU M.N., MOSTROU G.J., PARASKAKI I.I., PANGALI A.M., YELESME A.S., KALAMBALIKIS P.K., GAVIOTAKI A.E., ZOMBOULAKIS D.J., SINANIOTIS C.A.,
« Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b infections among children in Greece before the introduction of immunization. »
Scand. J. Infect. Dis. **1998** ; 30 (2) : 165-168.
Second Department of Paediatrics, University of Athens, School of Medicine, Greece.
894. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Vaccination contre l'Haemophilus Influenzae de souche b. Ce que vous devez savoir. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 16-12-1998.
<http://www.immunize.org/vis>.
895. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 5. Manifestations indésirables liées au vaccin anti-Haemophilus influenzae type b (Hib). »
Org. mond. Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 26-31.
Version anglaise imprimée en 2000.
896. WALBERG J., FREDRIKSSON J., VAARALA O., LUDVIGSSON J., ABIS STUDY GROUP,
« Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children. »
Ann. N Y Acad. Sci. **2003** Nov. ; 1005 : 404-408.
Division of Pediatrics, Department of Molecular and Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden.
897. TZANAKAKI G., BLACKWELL C.C., KREMASTINOU J., WEIR D.M., MENTIS A., FALLON R.J.,
« Serogroups, serotypes and subtypes of Neisseria meningitidis isolated from patients and carriers in Greece. »
J. Med. Microbiol. **1993** Jan. ; 38 (1) : 19-22.
National Meningitis Reference Laboratory, Hellenic Institute Pasteur, Athens, Greece.
898. KREMASTINOU J., TZANAKAKI G., KANSOUZIDOU A., PAGALIS A., DANIELIDES V., KOUPPARI G., LADA E., KRIZ P., MUSILEK M., WEIR D.M., BLACKWELL C.C.,
« Recent emergence of serogroup C meningococcal disease in Greece. »
FEMS Immunol. Med. Microbiol. **1999** Jan. ; 23 (1) : 49-55.
National Meningococcal Reference Laboratory, National School of Public Health, Athens, Greece.
899. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 11. Manifestations indésirables après administration du vaccin antiméningococcique polysidique. »
Org. mond. Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 52-55.
Version anglaise imprimée en 2000.
900. TZANAKAKI G., URWIN R., MUSILEK M., KRIZ P., KREMASTINOU J., PANGALIS A., BLACKWELL C.C., MAIDEN M.C.,
« Phenotypic and genotypic approaches to characterization of Neisseria meningitidis from patients and their close family contacts. »
J. Clin. Microbiol. **2001** Apr. ; 39 (4) : 1235-1240.
National Meningococcal Reference Laboratory, National School of Public Health, Athens, Greece.
901. TSOLIA M.N., THEODORIDOU M., TZANAKAKI G., KALABALIKIS P., URANI E., MOSTROU G., PANGALIS A., ZAFIROPOULOU A., KASSIOU C., KAFETZIS D.A., BLACKWELL C.C., KREMASTINOU J., KARPATIOS T.E.,
« The evolving epidemiology of invasive meningococcal disease : a two-year prospective, population-based study in children in the area of Athens. »
FEMS Immunol. Med. Microbiol. **2003** May 15 ; 36 (1-2) : 87-94.
Second Department of pediatrics, University of Athens, P. and A. Kyriakou Children's Hospital, 115 27 Athens, Greece.
902. KREMASTINOU J., TZANAKAKI G., LEVIDIOTOU S., MARKOU F., THEMELI E., VOYATZI A., PSOMA E., THEODORIDOU M., BLACKWELL C.C.,
« Carriage of Neisseria meningitidis and neisseria lactamica in northern Greece. »
FEMS Immunol. Med. Microbiol. **2003** Oct 24 ; 39 (1) : 23-29.
National Meningitis Reference laboratory, national School of Public Health, 196 Alexandras Avenue, Athens, Greece.
903. PY M.O., ANDRE C.,
[« Acute disseminated encephalomyelitis and meningococcal A and C vaccine : case report. »] [Article in Portuguese]
Arch. Neuropsiquiatr. **1997** Sep. ; 55 (3B) : 632-635.
Serviço de Neurologia, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro RJ, Brasil.
904. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June-July 2005. »
MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. **2005** Oct 14 ; 54 (40) : 1023-1025.
905. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Update : Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June 2005-September 2006. »
MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. **2006** Oct 20 ; 55 (41) : 1120-1124.
906. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Meningococcal vaccines. What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 28-01-2008.
<http://www.immunize.org/vis>.
907. DE WALS P., DECEUNINCK G., BOUCHER R.M., OUAKKI M.,

- « Risk of Guillain-barré syndrome following serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Quebec, Canada. »
Clin.Infect.Dis. **2008** Apr 15 ; 46 (8) : e75-77.
Department of Social and preventive medicine, laval University, Quebec City, Canada.
908. CRISINEL P.A., POSFAY-BARBE K.M.,
 [« Group B meningococcal invasive infections : an unresolved public health problem. »] [Article in French]
Rev.Med.Suisse **2011** Feb 23 ; 7 (283) : 447-450.
Service de pédiatrie générale, Département de l'enfant et de l'adolescent, HUG, Genève.
909. GOERRE S., KESSELRING J., HARTMANN K., KUHN M., REINHART W.H.,
 [« Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. case report and experience of the Swiss Center for Adverse Drug Effects. »] [Article in German]
Schweiz.Med.Wochenschr. **1993** Apr 10 ; 123 (14) : 654-657.
Medizinische Klinik, Kantonsspital Chur.
910. CLEMENTS C.J.,
 « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 17. Manifestations indésirables après administration du vaccin contre l'encéphalite à tiques. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 86.
 Version anglaise imprimée en 2000.
911. DOSER A.K., HARTMANN K., FLEISCH F., KUHN M.,
 [« Suspected neurological side effects of tick-borne meningoencephalitis vaccination : experiences of the Swiss Adverse Drug Reaction Reporting Center. »] [Article in German]
Praxis (Bern 1994) **2002** Jan 30 ; 91 (5) : 159-162.
912. KAMIN W., STAUBACH P., KLAR-HLAWATSCH B., ERDNUSS F., KNUF M.,
 [« Anaphylaxis after vaccination due to hypersensitivity to gelatin. »] [Article in German]
Klin.Padiatr. **2006** Mar-Apr. ; 218 (2) : 92-94.
Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
913. SUSS J., KAHL O., ASPOCK H., HARTELT K., VAHERI A., OEHME R., HASLE G., DAUTEL H., KUNZ C., KUPREVICIENE N., ZIMMERMANN H.P., ATKINSON B., DOBLER G., KUTSAR K., HEINZ F.X.,
 « Tick-borne encephalitis in the age of general mobility. »
Wien.Med.Wochenschr. **2010** Feb. ; 160 (3-4) : 94-100.
National Reference laboratory for Tick-borne diseases, Friedrich-Loeffler-Institute Jena, Jena, Germany.
914. MULIC R., PETKOVIC B., KLISMANIC Z., JERONCIC I.,
 [« Tick-borne diseases in the Republic of Croatia; »] [Article in Croatian]
Lijec Vjesn. **2011** Mar-Apr. ; 133 (3-4) : 89-95.
Katedra za javno zdravstvo, Medicinski fakultet u Splitu, Soltanska 2, 21000 Split.
915. CLEMENTS C.J.,
 « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 9. Manifestations indésirables après la vaccination contre l'encéphalite japonaise. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 46-48.
 Version anglaise imprimée en 2000.
916. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
 « Japanese encephalitis vaccine Ixiaro[®]. What you need to know. »
 Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 01-03--**2010**.
<http://www.immunize.org/vis>.
917. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
 « Japanese encephalitis vaccine Je-Vax[®]. What you need to know. »
 Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 01-03--**2010**.
<http://www.immunize.org/vis>.
918. WU B.B., LI L., LIU D.W.,
 [« Literature review of 75 clusters of adverse events following immunization; »] [Article in Chinese]
Zhongguo Yi Miao He Mian Yi **2010** Feb. ; 16 (1) : 58-64.
Baoding Municipal center for Disease Control and Prevention, Baoding 071000, Hebei, China.
919. TORRESI J., MCCARTHY K., FEROLDI E., MERIC C.,
 « Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live-attenuated vaccine against Japanese encephalitis : Randomised controlled phase 3 trials. »
Vaccine **2010** Nov 23 ; 28 (50) : 7993-8000. Epub 2010 Oct 8.
- Department of Infectious Diseases, Austin Hospital, Heidelberg, Victoria, Australia.*
920. LINDSEY N.P., STAPLES J.E., JONES J.F., SEIVAR J.J., GRIGGS A., ISKANDER J., MILLER E.R., FISCHER M.,
 « Adverse event reports following Japanese encephalitis vaccination in the United States, 1999-2009. »
Vaccine **2010** Dec 10 ; 29 (1) : 58-64. Epub 2010 Nov 4.
Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, 3150 Rampart Road, Fort Collins, CO 80521, United States.
921. CLEMENTS C.J.,
 « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 13. Manifestations indésirables après administration du vaccin antipneumococcique. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 69-71.
 Version anglaise imprimée en 2000.
922. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
 « Pneumococcal polysaccharide vaccine . What you need to know. »
 Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 06-10--**2009**.
<http://www.immunize.org/vis>.
923. ESPINOSA-DE-LOS MONTEROS L.E., AGUILAR-ITUARTE F., JIMENEZ-JUAREZ R.N., RODRIGUEZ-SUAREZ R.S., GOMEZ-BARETTO D.,
 [« Streptococcus pneumoniae serotype replacement in nasopharyngeal colonization in children vaccinated with PCV7 in Mexico. »] [Article in Spanish]
Salud Publica Mex. **2010** Jan-Feb. ; 52 (1) : 4-13.
Hospital General Manuel Gea Gonzalez, Mexico, DF, Mexico.
924. O'GRADY K.A., LEE K.J., CARLIN J.B., TORZILLO P.J., CHANG A.B., MULHOLLAND E.K., LAMBERT S.B., ANDREWS R.M.,
 « Increased risk of hospitalization for acute lower respiratory tract infection among Australian indigenous infants 5-23 months of age following pneumococcal vaccination : a cohort study. »
Clin.Infect.Dis. **2010** Apr 1 ; 50 (7) : 970-978.
Child Health Division, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Tiwi, London, England.
925. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
 « Pneumococcal conjugate vaccine . What you need to know. »
 Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 16-04-2010.
<http://www.immunize.org/vis>.
926. PONVERT C., SCHEINMANN P., DE BLIC J.,
 « Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine : a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. »
Vaccine **2010** Dec 6 ; 28 (52) : 8256-8257. Epub 2010 Oct 23.
Paris Descartes University, Pulmonology & Allergy Service, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France.
927. SAKATA H.,
 « Invasive Streptococcus pneumoniae infections in children in Kamikawa and Soya subprefecture, Hokkaido, Japan, 2000-2010, before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. »
J.Infect.Chemother. **2011** Jun 25. [Epub ahead of print]
Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, Hokkaido, 078-8211, Japan.
928. MARTINEZ SANCHEZ R., OBREGON FUENTES A.M., PEREZ SIERRA A., BALY GIL A., DIAZ GONZALEZ M., BARO SUAREZ M., MENENDEZ CAPOTE R., RUIZ PEREZ A., SIERRA GONZALEZ G., LOPEZ CHAVEZ A.U.,
 [« The reactogenicity and immunogenicity of the first Cuban vaccine against human leptospirosis. »] [Article in Spanish]
Rev.Cubana Med.Trop. **1998** ; 50 (2) : 159-166.
Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, Ciudad de La Habana, Cuba.
929. SANCHEZ R., SIERRA A.P., OBREGON FUENTES A.M., GONZALEZ I.R., GIL A.B., SUAREZ M.B., SILVEIRA J.R., GASTON B.D.,
 [« Reactogenicity and immunogenicity of Cuban trivalent vaccine against human leptospirosis in different vaccination schedules . »] [Article in Spanish]
Rev.Cubana Med.Trop. **2002** Jan-Apr. ; 54 (1) : 37-43.
Especialista de I Grado en Epidemiologia, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), Ciudad de La Habana, Cuba.
930. CUTTS F.T.,
 « Les bases immunologiques de la vaccination. Module 7 : La rougeole. »
Org.mond.Santé Genève, 1993 .
931. SHEPPEARD V., FORSSMAN B., FERSON M.J., MOREIRA C., CAMPBELL-LLOYD S., DWYER D.E., McANULTY J.M.,

- « Vaccine failures and vaccine effectiveness in children during measles outbreaks in New South Wales, March-May 2006. » *Commun.Dis.Intell.* **2009** Mar ; 33 (1) : 21-26.
Communicable Diseases Control Branch, NSW Department of Health.
932. CHEN T.H., KUTTY P., LOWE L.E., HUNT E.A., BLOSTEIN J., ESPINOZA R., DYKEWICZ C.A., REDD S., ROTA J.S., ROTA P.A., LUTE J.R., LURIE P., NGUYEN M.D., MOLL M., REEF S.E., SINCLAIR J.R., BELLINI W.J., SEWARD J.F., OSTROFF S.M., « Measles outbreak associated with an international youth sporting event in the United States, 2007. » *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2010** Sep. ; 29 (9) : 794-800.
Epidemic Intelligence Service, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
933. FLORET D., [Measles vaccination] [Article in French] *Rev.Prat.* **2010** Dec 20 ; 60 (10) : 1368-1370.
Université Claude-Bernard-Lyon-1, Hôpital Femme-mère-Enfant, 69500 Bron Cedex.
934. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) « Notes from the field : Measles outbreak—Hennepin County, Minnesota, February-March 2011. » *MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep.* **2011** Apr 8 ; 60 (13) : 421.
935. PUGH R.N., AKINOSI B., POORANSINGH S., KUMAR J., GRANT S., LIVESLEY E., LINNANE J., RAMAIAH S., « An outbreak of mumps in the metropolitan area of Walsall, UK. » *Int.J.Infect.Dis.* **2002** Dec ; 6 (4) : 283-287.
Directorate of Public Health Medicine, Walsall Health Authority, Walsall, UK.
936. SARTORIUS B., PENTTINEN P., NILSSON J., JOHANSEN K., JONSSON K., ARNEBORN M., LOFDAHL M., GIESECKE J., « Epidémie d'oreillons en Suède, Février-Avril 2004. » *Eurosurveillance* **2005** Sep 1 ; 10 (9)
www.eurosurveillance.org
European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET) FETP fellow, Department of Epidemiology, Swedish Institute for Infectious Disease Control (SMI), Solna, Suède.
937. SANTAK M., KOSUTIC-GULIJA T., TESOVIĆ G., LJUBIN-STERNAK S., GJENERO-MARGAN I., BETICA-RADIC L., FORCIC D., « Mumps virus strains isolated in Croatia in 1998 and 2005 : Genotyping and putative antigenic relatedness to vaccine strains. » *J.Med.Virol.* **2006** May ; 78 (5) : 638-643.
Molecular Biomedicine Unit, Institute of Immunology, Inc., Zagreb, Croatia.
938. SCHMID D., PICHLER A.M., WALLENKO H., HOLZMANN H., ALLERBERGER F., « Mumps outbreak affecting adolescents and young adults in Austria, 2006. » *Eurosurveillance* **2006** June 15 ; 11 (24) . pii : 2972.
Available online : [http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?Ozsterreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?Ozsterreichische%20Agentur%20f%C3%BCr%20Gesundheit%20und%20Ern%C3%A4hrungssicherheit), Vienna, Austria
939. WAXMAN M.A., ABRAHAMIAN F.M., TALAN D.A., MORAN G.J., PINNER R., « Update on emerging infections from the Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of mumps—United States, January 1-May 2, 2006. » *Ann.Emerg.Med.* **2006** Sep. ; 48 (3) : 332-335 ; discussion 335-336.
Department of Emergency Medicine, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, CA, USA.
940. KOSUTIC-GULIJA T., FORCIC D., SANTAK M., RAMLJAK A., MATELJAK-LUKACEVIC S., MAZURAN R., « Genetic heterogeneity of L-Zagreb mumps virus vaccine strain. » *Virol.J.* **2008** Jul 10 ; 5 : 79.
Department for Research and Development, Institute of Immunology Inc, Rockefeller Street 10, Zagreb, Croatia.
941. ANDERSON L.J., SEWARD J.F., « Mumps epidemiology and immunity : the anatomy of a modern epidemic. » *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2008** Oct. ; 27 (10 Suppl) : S 75-79.
Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
942. ROBERTS C., PORTER-JONES G., CROCKER J., HART J., « Mumps outbreak on the island of Anglesey, North Wales, December 2008-January 2009. » *Eurosurveillance* **2009** ; 14 (5) : pii=19109.
North Wales Health Protection Team, National Public Health Service for Wales, Mold, Flintshire, United Kingdom.
943. MOSSONG J., BONERT C., WEICHERDING P., OPPL M., REICHERT P., EVENL J., SCHNEIDER F., « Mumps outbreak among the military in Luxembourg in 2008 : epidemiology and evaluation of control measures. » *Eurosurveillance* **2009** Feb 19 ; 14 (7).
www.eurosurveillance.org
Laboratoire national de Santé, Unité de microbiologie, Luxembourg, Service de Santé de l'Armée, Centre militaire, Diekirch, Luxembourg, Direction de la Santé, Inspection Sanitaire, Luxembourg.
944. WHYTE D., O'DEA F., McDONNELL C., O'CONNELL N.H., CALLINAN S., BROGAN E., POWELL J., MONAHAN R., FITZGERALD R., MANNIX M., GREALLY T., DEE A., O'SULLIVAN P., « Mumps epidemiology in the Mid-West of Ireland 2004-2008 : increasing disease burden in the university/college setting. » *Eurosurveillance* **2009** April 23 ; 14 (16).
www.eurosurveillance.org
Department of Public Health, Health Service Executive (West), Serology Department, Mid-Western Regional Hospital, Limerick, Ireland.
945. Health Protection Agency. « Continued increase in mumps in universities 2008/2009. » *Health Protection Report.* **2009** April 9 ; 3 (14).
<http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2009/news1409.htm>.
946. STEIN-ZAMIR C., SHOOB H., ABRAMSON N., TALLEN-GOZANI E., SOKOLOV I., ZENTNER G., « Mumps outbreak in Jerusalem affecting mainly male adolescents. » *Eurosurveillance* **2009** ; 14 (50) . pii : 19440.
www.eurosurveillance.org
Jerusalem District Health Office, Ministry of Health, Israel.
947. HUANG A.S., CORTESE M.M., CURNS A.T., BITSKO R.H., JORDAN H.T., SOUD F., VILLALON-GOMEZ J., DENNING P.M., ENS K.A., HANSON G.R., « Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. » *Public Health Rep.* **2009** May-Jun. ; 124 (3) : 419-426.
Epidemic Intelligence Service, Office of Workforce and Career Development, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.
948. BARSKEY A.E., GLASSER J.W., LEBARON C.W., « Mumps resurgences in the United States : A historical perspective on unexpected elements. » *Vaccine* **2009** Oct 19 ; 27 (44) : 6186-6195.
Epidemiology Branch, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, NE-MS A-47, Atlanta, GA 30333, United States.
949. WHELAN J., VAN BINNENDIJK R., GREENLAND K., FANOY E., KHARGI M., YAP K., BOOT H., VELTMAN N., SWAAN C., VAN DER BIJ A., DE MELKER H., HAHNE S., « Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. » *Eurosurveillance* **2010** ; 15 (17) . pii : 9554.
www.eurosurveillance.org
Centre for Infectious Disease Control, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute for Public Health and Environment, RIVM), Bilthoven, The Netherlands.
950. KUZMANOVSKA G., POLOZHANI A., MIKIC V., STAVIDRIS K., ALEKSOSKI B., CVETANOVSKA Z., BINNENDIJK R., BOSEVSKA G., « Mumps outbreak in the former Yugoslav Republic of Macedonia, January 2008-June 2009 : epidemiology and control measures. » *Eurosurveillance* **2010** ; 15 (23) . pii : 19586.
www.eurosurveillance.org
Department for Communicable Diseases, Institute of Public Health, Skopje, former Yugoslav Republic of Macedonia.
951. BONEBRAKE A.L., SILKAITIS C., MONGA G., GALAT A., ANDERSON J., TRAD J.T., HEDLEY K., BURGESS N., ZEMBOWER T.R., « Effects of mumps outbreak in hospital, Chicago, Illinois, USA, 2006. » *Emerg.Infect.Dis.* **2010** Mar ; 16 (3) : 426-432.
University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA.
952. OTTO W., MANKERTZ A., SANTIBANEZ S., SAYGILI H., WENZEL J., JILG W., WIELAND W., BORGMANN S., « Ongoing outbreak of mumps affecting adolescents and young adults in Bavaria, Germany, August to October 2010. » *Euro Surveill.* **2010** Dec 16 ; 15 (50) . pii : 19748.
Department of Urology, St. Josef Hospital, University of Regensburg, Regensburg, Germany.
953. WALKER J., HUC S., SINKA K., TISSINGTON A., OATES K., « Ongoing outbreak of mumps infection in Oban, Scotland, November 2010 to January 2011. » *Euro Surveill.* **2011** Feb 24 ; 16 (8) . pii : 19803.
Health Protection, NHS Highland, Inverness, Scotland, United Kingdom.
954. ANIS E., GROTTO I., MOERMAN L., WARSHAVSKY B., SLATER P.E., LEV B.,

- « Mumps outbreak in Israel's highly vaccinated society : are two doses enough ? »
Epidemiol.Infect. **2011** Apr 20 ; 1-8. [Epub ahead of print]
 Ministry of health, Jerusalem, Israel.
955. MUHSEN K., SHOHAT T., ABOUDY Y., MENDELSON E., ALGOR N., ANIS E., COHEN D.,
 « Sero-prevalence of mumps antibodies in subpopulations subsequently affected by a large scales mumps epidemic in Israel. »
Vaccine **2011** May 17 ; 29 (22) : 3878-3882. Epub 2011 Mar 29.
Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Tel Aviv 69978, Israel.
956. DEEKS S.L., LIM G.H., SIMPSON M.A., GAGNÉ L., GUBBAY J., KRISTIANSON E., FUNG C., CROWCROFT N.S.,
 « An assessment of mumps vaccine effectiveness by dose during an outbreak in Canada. »
CMAJ **2011** May 16. [Epub ahead of print]
957. REEF S.E., PLOTKIN S., CORDERO J.F., KATZ M., COOPER L., SCHWARTZ B., ZIMMERMAN-SWAIN L., DANOVARO-HOLLIDAY M.C., WHARTON M.,
 « Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS) : summary of a workshop on CRS elimination in the United States. »
Clin.Infect.Dis. **2000** Jul. ; 31 (1) : 85-95. Epub 2000 Jul 25.
National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 30333, USA.
958. FOMBONNE E.,
 « The epidemiology of autism : a review. »
Psychol.Med. **1999** Jul. ; 29 (4) : 769-786.
MRC Child Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, London.
959. WALKER-SCHMITH J.A.,
 « Enterocolitis and Disintegrative Disorder Following MMR – A review of the First Seven Cases. »
1996 Dec 20.
Presentation at the Royal Free Hospital Medical School on the meeting of The Inflammatory Bowel Disease Study Group.
960. WAKEFIELD A.J., MURCH S.H., ANTHONY A., LINNELL J., CASSON D.M., MALIK M., BERELOWITZ M., DHILLON A.P., THOMSON M.A., HARVEY P., VALENTINE A., DAVIES S.E., WALKER-SMITH J.A.,
 « Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. »
Lancet **1998** Feb 28 ; 351 (9103) : 637-641.
Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Department of Medicine, Royal Free Hospital and School of medicine, London, UK
961. KAWASHIMA H., MORI T., KASHIMAGI Y., TAKEKUMA K., HOSHIKA A., WAKEFIELD A.,
 « Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. »
Dig.Dis.Sci. **2000** Apr. ; 45 (4) : 723-729.
Department of Paediatrics, Tokyo Medical University, Japan.
962. WAKEFIELD A.J., ANTHONY A., MURCH S.H., THOMSON M., MONTGOMERY S.M., DAVIES S., O'LEARY J.J., BERELOWITZ M., WALKER-SMITH J.A.,
 « Enterocolitis in children with developmental disorders. »
Am.Gastroenterol. **2000** Sep. ; 95 (9) : 2285-2295.
University Department of Medicine, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom.
963. UHLMAN V., MARTIN C.M., SHEILS O., PILKINGTON L., SILVA I., KILLALEA A., MURCH S.B., WALKER-SMITH J., THOMSON M., WAKEFIELD A.J., O'LEARY J.J.,
 « Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. »
Mol.Pathol. **2002** Apr. ; 55 (2) : 84-90.
Department of Pathology, Coombe Women's Hospital, Dublin 8, Ireland.
964. WAKEFIELD A.J.,
 « Enterocolitis , autism and measles virus. »
Mol.Psychiatry **2002** ; 7 Suppl 2 : S 44-46.
Centre for Gastroenterology, Dept of Medicine & Centre for paediatric Gastroenterology, Royal Free & University College Medical School, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK.
965. SINGH V.K., LIN S.X., NEWELL E. NELSON C.,
 « Abnormal measles-mumps-rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism; »
J.Biomed.Sci. **2002** Jul-Aug. ; 9 (4) : 359-364.
Department of Biology and biotechnology Center, Utah State University, Logan, Utah 84322, USA.
966. SINGH V.K., JENSEN R.L.,
 « Elevated levels of measles antibodies in children with autism; »
Pediatr.Neurol. **2003** Apr. ; 28 (4) : 292-294.
- Department of Biology and biotechnology Center, Utah State University, Logan, Utah 84322, USA.*
967. GEIER D.A., GEIER M.R.,
 « A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. »
Med.Sci.Monit. **2004** Mar ; 10 (3) : PI 33-39. Epub 2004 Mar 1.
President, MedCon, Inc, Silver Spring, MD, USA.
968. SCHULTZ S.T., KLONOFF-COHEN H.S., WINGARD D.L., AKSHOOMOFF N.A., MACERA C.A., JI M.,
 « Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder : the results of a parent survey. »
Autism **2008** May ; 12 (3) 293-307.
University of California San Diego, USA.
969. GOOD P.,
 « Did acetaminophen provoke the autism epidemic ? »
Altern.Med.Rev. **2009** Dec. ; 14 (4) : 364-372.
970. SCHULTZ S.T.,
 « Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system ? »
Acta Neurobiol.Exp. (Wars) **2010** ; 70 (2) 227-231.
Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, IL, USA.
971. BREUER J.,
 « Live attenuated vaccine for the prevention of varicella-zoster virus infection : does it work, is it safe and do we really need it in the UK ? »
J.Med.Microbiol. **2003** Jan ; 52 (Pt 1) : 1-3.
Skin Virus Laboratory, Department of Cutaneous Research, 25-29 Ashfield St, London E1 1BB, UK.
972. GOLDMAN G.S.,
 « The case against universal varicella vaccination. »
Int.J.Toxicol. **2006** Sep-Oct. ; 25 (5) : 313-317.
Medical Veritas International Inc., Pearlblossom, California 93553, USA.
973. RATAJCZAK H.V.,
 « Theoretical aspects of autism : causes – a review. »
J.Immunotoxicol. **2011** Jan-Mar ; 8 (1) : 68-79.
974. PINBOROUGH-ZIMMERMAN J., BAKIAN A.V., FOMBONNE E., BILDER D., TAYLOR J., McMAHON W.M.,
 « Changes in the Administrative Prevalence of Autism Spectrum Disorders : Contribution of Special Education and Health from 2002-2008. »
J.Autism Dev.Disord. **2011** May 3. [Epub ahead of print]
University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.
975. KIM Y.S., LEVENTHAL B.L., KOH Y.J., FOMBONNE E., LASKA E., LIM E.C., CHEON K.A., KIM S.J., KIM Y.K., LEE H., SONG D.H., GRINKER R.R.,
 « Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. »
Am.J.Psychiatry **2011** Sept. ; 168 (9) : 904-912. Epub 2011 May 9.
976. KANE R.C.,
 « A possible association between fetal/neonatal exposure to radiofrequency electromagnetic radiation and the increased incidence of autism spectrum disorders (ASD). »
Med.Hypotheses **2004** ; 62 (2) 195-197.
The Associated Bioelectromagnetics Technologists, PO Box 133, Blanchardville, WI 53516-0133, USA.
977. THORTON I.M.,
 « Out of time : a possible link between mirror neurons, autism and electromagnetic radiation. »
Med.Hypotheses **2006** ; 67 (2) : 378-382. Epub 2006 mar 10;
Psychology Department, University of Wales Swansea, Singleton Park, Swansea SA2 8PP, Wales, UK.
978. DIVAN H.A., KHEIFETS L., OBEL C., OLSEN J.,
 « Prenatal and post natal exposure to cell phone use and behavioral problems in children; »
Epidemiology **2008** Jul. ; 19 (4) : 523-529.
Department of Epidemiology, UCLA School of Public Health, University of California, Los Angeles, CA 90095-1772, USA.
979. DIVAN H.A., KHEIFETS L., OBEL C., OLSEN J.,
 « Cell phone use and behavioural problems in young children. »
J.Epidemiol.Community Health **2010** Dec 7. [Epub ahead of print]
Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California, USA.
980. CLEMENTS C.J.,
 « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 12. Manifestations indésirables après administration des vaccins antirougeoleux, antiourliens et antirubéoliques. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques , Août 2001 : 56-68.

981. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Vaccin pour la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). Ce que vous devez savoir. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 15-01-2003.
<http://www.immunize.org/vis>.
982. DRAGOS V., MERVIC L., ZGAVEC B.,
« Lichen striatus in a child after immunization. A case report.
Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. **2006** Dec ; 15 (4) : 178-180.
Department of Dermatovenerology, Ljubljana medical centre, Zaloska 2, 1525 Ljubljana, Slovenia.
983. MILLER E., ANDREWS N., STOWE J., GRANT A., WAIGHT P., TAYLOR B.,
« Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. »
Am.J.Epidemiol. **2007** Mar 15 ; 165 (6) : 704-709. Epub 2007 Jan 4.
Immunisation Department, Centre for Infections, Health Protection Agency, 61 Colindale Avenue, London, UK.
984. TRNINIC S., BAJRAKTAREVIC A.,
« Adverse reactions in estimation of MMR vaccination in Bosnian population. »
Med.Arh. **2009** ; 63 (4) : 228-230.
Health center « Sarajevo », Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.
985. CLIFFORD V., WADSLEY J., JENNER B., BUTTERY J.P.,
« Mumps vaccine associated orchitis : Evidence supporting a potential immune-mediated mechanism. »
Vaccine **2010** Mar 19 ; 28 (14) : 2671-2673. Epub 2010 Jan 17.
Infectious Diseases Unit, Department of general Medicine & Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital Melbourne, Parkville, Victoria 3052, Australia.
986. GOLD M., DUGDALE S., WOODMAN R.J., McCAUL K.A.,
« Use of the Australian Childhood Immunisation Register for vaccine safety data linkage. »
Vaccine **2010** Jun 11 ; 28 (26) : 4308-4311. Epub 2010 Apr 17.
Discipline of Paediatrics, School of Paediatrics and Reproductive Health, University of Adelaide, South Australia, Australia.
987. KAIC B., GJENERO-MARGAN I., ALERAJ B., VILIBIC-CAVLEK T., SANTAK M., CVITKOVIC A., NEMETH-BLAZIC T., IVIC-HOFMAN I.,
« Spotlight on measles 2010 : excretion of vaccine strain measles virus in urine and pharyngeal secretions of a child with vaccine associated febrile rash illness, Croatia, March 2010. »
Euro Surveill. **2010** Sep 2 ; 15 (35). pii : 19562.
Croatian Institute of Public Health, Department of Infectious Disease Epidemiology, Zagreb, Croatia.
988. MANZOTTI F., MENOZZI C., PORTA M.R., ORSONI J.G.,
« Partial third nerve palsy after Measles Mumps Rubella vaccination. »
Ital.J.Pediatr. **2010** Sep 10 ; 36 : 59.
Department of Cervico-Facial Sciences, Institute of Ophthalmology, University of Parma, Parma, Italy.
989. SVANSTROM H., CALLREUS T., HVIID A.,
« Temporal data miming for adverse events following immunization in nationwide Danish healthcare databases; »
Drug Saf. **2010** nov 1 ; 33 (11) 1015-1025. doi : 10.2165/11537630-000000000-00000.
Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark.
990. SHUPER A.,
« Suspected measles-mumps-rubella vaccine-related encephalitis : two cases. »
Scand.J.Infect.Dis. **2011** Jan ; 43 (1) : 75-78. Epub 2010 Sep 15.
Department of Paediatric and Adolescent Neurology, Schneider Children's Medical Center of Israel, petah Tikva, Israel.
991. BERTUOLA F., MORANDO C., MENNITH-IPPOLITO F., DA CAS R., CAPUANO A., PERILONGO G., DA DALI L.,
« Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood : a case-control study in Italy. »
Drug Saf. **2010** Jan 1 ; 33 (1) 65-72. doi : 2165/11530350-000000000-00000.
Department of Pediatrics, University of Padua, Padua, Italy.
992. MANTADAKIS E., FARMAKI E., BUCHANAN G.R.,
« Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination : a systematic review of the literature and guidance for management; »
J.Pediatr. **2010** Apr. ; 156 (4) : 623-628. Epub 2010 Jan 25.
- Department of Pediatrics, University Hospital of Alexandroupolis and Democritus University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Thrace, Greece.*
993. SALEMI S., D'AMELIO R.,
« Could autoimmunity be induced by vaccination ? »
Int.Rev.Immunol. **2010** Jun. ; 29 (3) : 247-269.
Azienda ospedaliera S. Andrea, Roma, Italy.
994. HSIEH Y.L., LIN L.H.,
« Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood : experience of a medical center in the past 2 decades. »
J.Chin.med.Assoc. **2010** Dec ; 73 (12) : 634-637.
Department of Pediatrics, cathay General Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.
995. STRATTON K.R., HOWE C.J., JOHNSTON R.B. Jr,
« Advers events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. »
JAMA **1994** May 25 ; 271 (20) : 1602-1605.
Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, DC.
996. CUNHA S.C., DOURADO I.,
« MMR mass vaccination campaigns, vaccine-related adverse events, and the limits of the decision making process, in Brazil. »
Health Policy **2004** Mar ; 67 (3) : 323-328.
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Infectious Diseases and Epidemiology Unit, 2 Taviton Street, WC1H 0BT, London, UK.
997. NOVADZKI I.M., ROSANRIO FILHO N.,
« Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. »
Rev.Saude Publica **2010** Apr. ; 44 (2) : 372-376.
Departamento de pediatria, Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Curitiba, PR, Brasil.
998. ESTEGHAMATI A., KESHTKAR A., HESHMAT R., GOUYA M.M., SALAR AMOLI M., ARMIN S., MAHONEY F.,
« Adverse reactions following immunization with MMR vaccine in children at selected provinces of Iran. »
Arch.IranMed. **2011** Mar ; 14 (2) : 91-95.
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
999. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 19. Manifestations indésirables après la vaccination contre la varicelle. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques,
Août **2001** : 91-93.
Version anglaise imprimée en 2000.
1000. MEYER P.A., SEWARD J.F., JUMAAN A.O., WHARTON M.,
« Varicella mortality : trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. »
J.Infect.Dis. **2000** Aug. ; 182 (2) : 383-390. Epub 2000 Jul 12.
Council of State and Territorial Epidemiologists and centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.
1001. SEWARD J.F., WATSON B.M., PETERSON C.L., MASCOLA L., PELOSI J.W., ZHANG J.X., MAUPIN T.J., GOLDMAN G.S., TABONY L.J., BRODOVICZ K.G., JUMAAN A.O., WHARTON M.,
« Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. »
JAMA **2002** Feb 6 ; 287 (5) : 606-611.
Centers for Disease control and Prevention, 1600 Clifton Rd, NE, Mailstop E-62, Atlanta, GA 30333, USA.
1002. HALL S., MAUPIN T., SEWARD J., JUMAAN A.O., PETERSON C., GOLDMAN G., MASCOLA L., WHARTON M.,
« Second varicella infections : are they more common than previously thought ? »
Pediatrics **2002** Jun. ; 109 (6) : 1068-1073.
Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.
1003. GALIL K., PLETCHER M.J., WALLACE B.J., SEWARD J., MEYER P.A., BAUGHMAN A.L., WHARTON M.,
« Tracking varicella deaths : accuracy and completeness of death certificates and hospital discharge records, New York State, 1989-1995. »
Am.J.Public Health **2002** Aug. ; 92 (8) : 1248-1250.
Centers for Disease control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
1004. GILLET Y., HABERMEHL P., THOMAS S., EYMIN C., FIQUET A.,
« Immunogenicity and safety of concomitant administration of a measles, mumps and rubella vaccine (M-M-Rvax Pro) and a varicella vaccine (VARIVAX) by intramuscular or subcutaneous routes at separate injection sites : a randomised clinical trial. »
BMC Med. **2009** Apr 14 ; 7 : 16.
Urgences Pédiatriques, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France.

1005. LANGAN R.C., MOHER H.E.,
« Photo quiz. Infant with a morbilliform rash. MMRV vaccine adverse effects. »
Am.Fam.Physician **2010** Feb 1 ; 81 (3) : 327.
St. Luke's Family Medicine Residency Program, Bethlehem, PA, USA.
1006. JACOBSEN S.J., ACKERSON B.K., SY L.S., TRAN T.N., JONES T.L., YAO J.F., XIE F., CHEETHAM T.C., SADDLER P.,
« Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. »
Vaccine **2009** Jul 23 ; 27 (34) : 4656-4661. Epub 2009 Jun 9.
Department of Research and Evaluation, Kaiser Permanente Southern California, Pasadena, CA 91101, USA.
1007. MARIN M., BRODER K.R., TEMTE J.L., SNIDER D.E., SEWARD J.F., Centers for disease Control and Prevention (CDC),
« Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). »
MMWR Recomm.Rep. **2010** May 7 ; 59 (RR-3) : 1-12.
Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and respiratory Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333, USA.
1008. KLEIN N.P., FIREMAN B., YIH W.K., LEWIS E., KULLDORFF M., RAY P., BAXTER R., HAMBIDGE S., NORDIN J., NALEWAY A., BELONGIA E.A., LIU T., BAGGS J., WEINTRAUB E., Vaccine Safety Datalink,
« Measles-mumps-rubella-varicella combination and the risk of febrile seizures. »
Pediatrics **2010** Jul. ; 126 (1) : e 1-8. Epub 2010 Jun 29.
Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, CA 94612, USA.
1009. KNUF M., ZEPP F., MEYER C.U., HABERMEHL P., MAURER L., BUROW H.M., BEHRE U., JANSSENS M., WILLEMS P., BISANZ H., VETTER V.,
« Safety, immunogenicity and immediate pain of intramuscular versus subcutaneous administration of a measles-mump-rubella-varicella vaccine to children aged 11-21 months. »
Eur.J.Pediatr. **2010** Aug. ; 169 (8) : 925-933. Epub 2010 Feb 11.
Children's Hospital, Dr. Horst Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard-Strasse 100, Wiesbaden 65199, Germany.
1010. PAHUD B.A., GLASER C.A., DEKKER C.L., ARVIN A.M., SCHMID D.S.,
« Varicella zoster disease of the central nervous system : epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. »
J.Infect.Dis. **2011** Feb 1 ; 203 (3) : 316-323. Epub 2010 Dec 21.
Division of Pediatric Infectious Diseases, University of California, San Francisco, USA.
1011. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Shingles vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 10-06-2009.
[http ://www.immunize.org/vis](http://www.immunize.org/vis).
1012. CHEN N., LI Q., ZHANG Y., ZHOU M., ZHOU D., HE L.,
« Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. »
Cochrane Database Syst.Rev. **2011** Mar 16 ; 3 : CD007795.
Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, N°37, Guo Xue Xiang, Chengdu, Sichuan, China, 610041.
1013. BERNSTEIN P., FURUYA Y., STEINBERG S., SCULLY B., LARUSSA P., GERSHON A.A.,
« Vaccine-related varicella-zoster rash in a hospitalized immunocompetent patient. »
Am.J.Infect.Control **2011** Apr. ; 39 (3) : 247-249. Epub 2011 Jan 26.
Department of Infection and Prevention and Control, New York Presbyterian Hospital, NY 10032, USA.
1014. COMITE D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Procédure d'approbation par l'OMS des vaccins anti-mariels en vue de la délivrance des certificats internationaux de vaccination. Rapport d'un groupe de travail de l'OMS, Genève, 22-24 mai 1979. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1981** ; 658 : 36-56.
1015. ROBERTSON S.E.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 8 : La fièvre jaune. »
Org.mond.Santé Genève **1993** .
1016. COMITE OMS D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE ,
« Annexe 2 : Normes relatives au vaccin anti-mariel. »
Org.mond.Santé Sér.Rapp.techn. **1998** ; 872 : 32-72.
1017. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 21. Manifestations indésirables après la vaccination anti-marielle. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 100-103.
Version anglaise imprimée en 2000.
1018. DOBLAS A., DOMINGO C., BAE H.G., BOHORQUEZ C.L., DE ORY F., NIEDRIG M., MORA D., CARRASCO F.J., TENORIO A.,
« Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. »
J.Clin.Virol. **2006** Jun. ; 36 (2) : 156-158. Epub 2006 4.
Emergency and Clinical Care Department, Juan Ramon Jimenez Hospital, Huelva, Spain.
1019. FERNANDES G.C., CAMACHO L.A., SA CARVALHO M., BATISTA M., DE ALMEIDA S.M.,
« Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. »
Vaccine **2007** Apr 20 ; 25 (16) : 3124-3128. Epub 2007 Jan 30.
Santa casa de Misericórdia de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.
1020. WHIRREMBURY A., RAMIREZ G., HERNANDEZ H., ROPERO A.M., WATERMAN S., TICONA M., BRINTON M., UCHUYA J., GERSHMAN M., TOLEDO W., STAPLES E., CAMPOS C., MARTINEZ M., CHANG G.J., CABEZAS C., LANCIOTTI R., ZAKI S., MONTGOMERY J.M., MONATH T., HAYES E.,
« Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. »
Vaccine **2009** Oct 9 ; 27 (43) : 5974-5981. Epub 2009 Aug 11.
Ministerio de salud, Lima, Peru.
1021. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC),
« Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil 2009; »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2010** Feb 12 ; 59 (5) : 130-132.
1022. STAPLES J.E., GERSHMAN M., FISCHER M., Centers for Disease Control and Prevention (CDC),
« Yellow fever vaccine : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). »
MMWR Recomm.Rep. **2010** Jul 30 ; 59 (RR-7) : 1-27.
Division of Vector-Borne diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC, 3150 Rampart Road, MS P-02, Fort Collins, CO 80521, USA.
1023. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Fièvre jaune, Côte d'Ivoire -Fièvre jaune, Ouganda. »
Rel.Epidémiol.Hebd. **2011** jan 28 ; 86 (5) : 27-38.
1024. FERGUSON M., SHIN J., KNEZEVIC I., MINOR P., BARRETT A., WHO Working Group,
« WHO Working Group on Technical Specifications for Manufacture and Evaluation of Yellow Fever Vaccines, Geneva, Switzerland, 13-14 May 2009. »
Vaccine **2010** Dec 6 ; 28 (52) : 8236-8245. Epub 2010 Nov 4.
National Institute of Biological Standards and Control, Potters Bar, England, UK.
1025. KUHN S., TWELE-MONTECINOS L., MacDONALD J., WEBSTER P., LAW B.,
« Case report : probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. »
CMAJ **2011** Mar 8 ; 183 (4) : E 243-245. Epub 2011 Feb 7.
Department of Paediatrics, University of Calgary, Calgary, Alta.
1026. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Yellow fever vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 30-03-2011.
[http ://www.immunize.org/vis](http://www.immunize.org/vis).
1027. MONATH T.P., FOWLER E., JOHNSON C.T., BALSER J., MORIN M.J., SISTI M., TRENT D.W.,
« An inactivated cell-culture vaccine against yellow fever. »
N.Engl.J.Med. **2011** Apr 7 ; 364 (14) : 1326-1333.
Xcellerex, Marlborough, MA, USA.
1028. HURWITZ E.S., SCHONBERGER L.B., NELSON D.B., HOLMAN R.C.,
« Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. »
N.Engl.J.Med. **1981** Jun 25 ; 304 (26) : 1557-1561.
1029. LASKY T., TERRACCIANO G.J., MAGDER L., KOSKI C.L., BALLESTEROS M., NASH D., CLARK S., HABER P., STOLLEY P.D., SCHONBERGER L.B., CHEN R.T.,
« The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. »
N.Engl.J.Med. **1998** Dec 17 ; 339 (25) : 1797-1802.
Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore 21201, USA.
1030. CLEMENTS C.J.,

- « Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 8. Manifestations indésirables après la vaccination antigrippale. »
Org.mond.Santé , Département Vaccins et produits biologiques ,
Août **2001** : 41-45.
Version anglaise imprimée en 2000.
1031. GEIER M.R., GEIER D.A., ZAHALSKY A.C.,
« Influenza vaccination and Guillain barré syndrome small star, filled. »
Clin.Immunol. **2003** May ; 107 (2) : 116-121.
The Genetic Centers of America, 14 Redgate Court, Silver Spring, MD 20905, USA.
1032. ZHOU W., POOL V., DESTEFANO F., ISKANDER J.K., HABER P., CHEN R.T., VAERS Working Group,
« A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines : reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. »
Pharmacoepidemiol.Drug Saf. **2004** Aug. ; 13 (8) : 505-510.
Epidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 32033, USA.
1033. HABER P., DESTEFANO F., ANGULO F.J., ISKANDER J., SHADOMY S.V., WEINTRAUB E., CHEN R.T.,
« Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. »
JAMA **2004** Nov 24 ; 292 (20) : 2478-2481.
Immunization Safety Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
1034. HUYNH W., CORDATO D.J., KEHDI E., MASTERS L.T., DEDOUSIS C.,
« Post-vaccination encephalomyelitis : literature review and illustrative case. »
J.Clin.Neurosci. **2008** Dec. ; 15 (12) : 1315-1322. Epub 2008 Oct 30.
Department of Neurology, Liverpool Hospital, Liverpool, New South Wales, Australia.
1035. ALBERTA-WSZOLEK L., MOUSETTE A.M., MAHALINGAM M., LEVIN N.A.,
« Linear IgA bullous dermatosis following influenza vaccination; »
Dermatol.Online J. **2009** Nov 15 ; 15 (11) : 3.
Division of Dermatology, Department of Medicine, Umass Memorial Healthcare, Worcester, Massachusetts, USA.
1036. BEDARD MARRERO V., OSORIO FIGUEROA R.L., VASQUEZ TORRES O.,
« Guillain-Barré syndrome after influenza vaccine administration : two adult cases. »
Bol.Asoc.Med.P. R. **2010** Apr-Jun. ; 102 (2) : 39-41.
Department of Medicine, Ponce School of Medicine, Ponce, Puerto Rico.
1037. UTUMI Y., ISEKI E., MURAYAMA N., ICHIMIYA Y., ARAI H.,
[« Limbic encephalitis caused by herpes simplex virus infection after vaccination against the influenza virus. »] [Article in Japanese]
Brain Nerve **2010** Jun. ; 62 (6) : 615-619.
Department of Psychiatry, Juntendo Koshigaya Hospital, Juntendo University School of Medicine, Koshigaya-shi, Saitama, Japan.
1038. MANTADAKIS E., FARMAKI E., THOMAIDIS S. TSALKIDIS A., CHATZMICHAEL A.,
« A case of immune thrombocytopenic purpura after influenza vaccination : consequence of coincidence ? »
J.Pediatr.Hematol.Oncol. **2010** Aug. ; 32 (6) : e 227-229.
Department of Pediatrics, University General District Hospital of Alexandroupolis and Democritus University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Thrace, Greece.
1039. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Vaccin désactivé antigrippal 2010-2011. Ce que vous devez savoir. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 08-10-**2010**.
<http://www.immunize.org/vis>.
1040. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Live, intranasal influenza vaccine 2010-2011. What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 08-10-**2010**.
<http://www.immunize.org/vis>.
1041. KANEMITSU Y., KITA H., FUSEYA Y., TANIMURA K., KATAYAMA Y., CHIBA W., SUGA M.,
[« Interstitial pneumonitis caused by seasonal influenza vaccine. »]
[Article in Japanese]
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. **2010** Oct. ; 48 (10) : 739-742.
Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital.
1042. GOLD M.S., EFFLER P., KELLY H., RICHMOND P.C., BUTTERY J.P.,
« Febrile convulsions after 2010 seasonal trivalent influenza vaccine : implications for vaccine safety surveillance in Australia. »
Med.J.Aust. **2010** Nov 1 ; 193 (9) : 492-493.
1043. MORO P.L., BRODER K., ZHETEYEVA Y., WALTON K., ROHAN P., SUTHERLAND A., GUH A., HABER P., DESTEFANO F., VELLOZI C.,
« Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. »
Am.J.Obstet.Gynecol. **2011** Feb. ; 204 (2) : 146. e 1-7. Epub 2010 Oct 20.
Immunization Safety Office, Division of healthcare Quality Promotion/National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, GA, USA.
1044. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Influenza. « Availability of a new recombinant H5N1 vaccine virus. »
May **2009**
www.who.int/influenza/vacines/virus/H5N1virus26May/en/index.html
1045. JONES T.,
« GSK's novel split-virus adjuvanted vaccines for the prevention of the H5N1 strain of avian influenza infection. »
Curr.Opin.Mol.Ther. **2009** Jun. ; 11 (3) : 337-345.
MedImmune, Clinical Testing Laboratories, Mountain View, CA 94043, USA.
1046. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Influenza. « Antigenic and genetic characteristics of influenza A (H5N1) and influenza A (H9N2) viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. »
17 February **2011**.
www.who.int/influenza/resources/documents
1047. TRAN D.L., KIM K., CHOY J.I., PAIK H.D., CHOI S.W., MA J.Y., KIM S.S., AHN S.J., KIM Y.B.,
« Genome sequence analysis of H5N1 influenza a virus isolated from a Vietnamese in 2007. »
J.Microbiol. **2011** Apr. ; 49 (2) : 274-279. Epub 2011 May 3.
College of Animal Bioscience and Technology, Konkuk University, Seoul 143-701, Republic of Korea.
1048. TREVENNEC K., CHEVALIER V., GROBOIS V., GARCIA J.M., THU H.H., BERTHOULY-SALAZAR C., PEIRIS J.S., ROGER F.,
« Looking for avian influenza in remote areas. A case study in Northern Vietnam. »
Acta Trop. **2011** Aug 6. [Epub ahead of print]
French Agricultural Research Center for International Development (CIRAD), Animal and Integrated Risk Management Research Unit, Baillarguet Campus, 34398 Montpellier Cedex 5, France; Université de Toulouse, INP, ENVT, Toulouse, France.
1049. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Global Alert and Response (GAR) « Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. »
9 August **2011**
www.who.int/csr/diseases/avian_influenza/country/cases
1050. DUCATEZ M.F., CAI Z., PEIRIS M., GUAN Y., YE Z., WAN X.F., WEBBY R.J.,
« Extent of antigenic cross-reactivity among highly pathogenic H5N1 influenza viruses. »
J.Clin.Microbiol. **2011** Aug 10. [Epub ahead of print]
Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital , 262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-3678, USA.
1051. FIEBIG L., SOYKA J., BUDA S., BUCHHOLZ U., DEHNERT M., HAAS W.,
« Avian influenza A (H5N1) in humans : new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. »
Euro Surveill. **2011** Aug 11 ; 16 (32). pii : 19941.
Robert Koch Institute, Department for Infectious Diseases Epidemiology, Respiratory Infections Unit, Berlin, Germany.
1052. COX R.J., PEDERSEN G., MADHURN A.S., SVINLAND S., SAEVIK M., BREAKWELL L., HOSCHLER K., WILLEMSEN M., CAMPITELLI L., NOSTBAKKEN J.K., WEVERLING G.J., KLAP J., McCULLOUGH K.C., ZAMBON M., KOMPIER R., SJURSEN H.,
« Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with MTM adjuvant in a phase I clinical trial. »
Vaccine **2011** Aug 19. [Epub ahead of print]
Influenza Centre, The Gade Institute, University of Bergen, N-5021 Bergen, Norway, Department of Resarch & Development, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.
1053. KWON H.I., SONG M.S., PASCUA P.N., BAEK Y.H., LEE J.H., HONG S.P., RHO J.B., KIM J.K., POO H., KIM C.J., CHOI Y.K.,

- « Genetic characterization and pathogenicity assessment of highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses isolated from migratory wild birds in 2011, South Korea. »
Virus Res. **2011** Sep. ; 160 (1-2) : 305-315. Epub 2011 Jul 12.
College of Medicine and Medical Research Institute, Chungbuk National University, 12 Gaeshin-Dong Heungduk-Ku, Cheongju 361-763, Republic of Korea.
1054. SUN H., JIAO P., JIA B., XU C., WEI L., SHAN F., LUO K., XIN C., ZHANG K., LIAO M.,
 « Pathogenicity in quails and mice of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from ducks. »
Vet.Microbiol. **2011** Sep 28 ; 152 (3-4) : 258-265. Epub 2011 May 13.
Key Laboratory of Animal Disease Control and Prevention, Ministry of Agriculture, PR China; College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, 483 Wushan Road, Guangzhou 510642, PR China.
1055. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
 « Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009. Evaluation de l'innocuité des vaccins contre le nouveau virus grippal. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 7 Août **2009** ; 84 (32) : 329-330.
1056. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
 « Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines – United States, October 1- November 24, 2009. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2009** Dec 11 ; 58 (48) : 1351-1356
1057. LIANG X.F., WANG H.Q., WANG J.Z., FANG H.H., WU J., ZHU F.C., LI R.C., XIA S.L., ZHAO Y.L., LI F.J., YAN S.H., YIN W.D., AN K., FENG D.J., CUI X.L., QI F.C., JU C.J., ZHANG Y.H., GUO Z.J., CHEN P.Y., YAN K.M., WANG Y.,
 « Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China : a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial. »
Lancet **2010** Jan 2 ; 375 (9708) : 56-66. Epub 2009 dec 15.
Chinese center for Disease control and Prevention, Beijing, China.
1058. COLLIGNON P.¹, DOSHI P.², JEFFERSON T.³,
 « Child influenza vaccination. Ramifications of adverse events in children in Australia. »
BMJ. **2010** Jun 9 ; 340 : c2994. doi : 10.1136/bmj.c2994.
¹ infectious diseases physician and microbiologist, ² program in history, anthropology, science, technology and society, ³ coordinator.
1059. KRAIGHER A., UCAKAR V.,
 « Surveillance of adverse events following immunization against pandemic influenza in Slovenia in season 2009-2010. »
Vaccine **2010** Jul 26 ; 28 (33) : 5467-5472. Epub 2010 jun 18.
National Institute of Public Health Slovenia, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenia.
1060. FERNANDES P., JORGE S., LOPES J.A.,
 « Relapse of nephrotic syndrome following the use of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine; »
Am.J.Kidney Dis. **2010** Jul. ; 56 (1) : 185-186.
1061. GIRGIS C.M., RUSSO R.R., BENSON K.,
 « Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. »
J.Endocrinol.Invest. **2010** Jul-Aug. ; 33 (7) : 506.
1062. MIAO L., LU L., WU J., SUO L.D., LIU D.L., SUN M.P., PANG X.H., DENG Y., WANG X.L.,
 « Analysis of adverse events following 2009 influenza A (H1N1) vaccinophylaxis in Beijing. » [Article in Chinese]
Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi **2010** Oct ; 44 (10) : 884-887.
Department of Immunization and Prevention, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing, China.
1063. FOLKENBERG M., CALLREUS T., SVANSTROM H., VALENTINER-BRANTH P., HVIID A.,
 « Spontaneous reporting of adverse events following immunisation against pandemic influenza in Denmark November 2009-March 2010. »
Vaccine **2011** Feb 1 ; 29 (6) : 1180-1184. Epub 2010 Dec 18.
Consumer Safety Division, Danish Medicines Agency, Copenhagen, Denmark.
1064. BHAKDI S., LACKNER K., DOERR H.W.,
 « Possible hidden hazards of mass vaccination against new influenza A/H1N1 : have the cardiovascular risks been adequately weighed ? »
Med.Microbiol.Immunol. **2009** Nov. ; 198 (4) : 205-209.
1065. TOY H., KARASOY D., KESER M.,
 « Lymphadenitis caused by H1N1 vaccination : case report. »
Vaccine **2010** Mar 2 ; 28 (10) : 2158-2160. Epub 2010 Jan 6.
1066. LEUNG J.S.,
 « Adverse events after flu vaccination in patients with immune disorders. »
- Hong Kong Med.J. **2010** Apr. ; 16 (2) : 159.
Cardiothoracic Service, St Paul's Hospital, Causeway bay, Hong kong.
1067. SALEMI S., D'AMELIO R.,
 « Could autoimmunity be induced by vaccination ? »
Int.rev.Immunol. **2010** Jun. ; 29 (3) : 247-269.
Azienda Ospedaliera S. Andrea, Rome, Italy.
1068. LIM S.H., LEE J.H., KIM B.C., JUNG S.U., PARK Y.B., LEE C.S.,
 « Adverse reaction of influenza A (H1N1) 2009 virus vaccination in pregnant women and its effect on newborns. »
Vaccine **2010** Nov 3 ; 28 (47) : 7455-7456. Epub 2010 Sp 9.
1069. HUANG H.H., HUANG C.C., HSUEH P.Y., LEE T.J.,
 « Bilateral sudden deafness following H1N1 vaccination. »
Otolaryngol.Head Neck Surg. **2010** Dec. ; 143 (6) : 849-850.
Epub 2010 Oct 25.
Department of Otolaryngology, landseed Hospital, Taoyuan, Taiwan.
1070. DENHOLM J.T., NEAL A., YAN B., PETTY S., KNOX J., FRENCH C., MARSHALL C.,
 « Acute encephalomyelitis syndromes associated with H1N1 09 influenza vaccination. »
Neurology **2010** Dec 14 ; 75 (24) : 2246-2248.
Victorian Infectious Diseases Service, Royal Melbourne Hospital, Parkville, Melbourne, Victoria, Australia.
1071. LANZA G.A., BAIRONE L., SCALONE G., PITOCOCCO D., SGUEGLIA G.A., MOLLO R., NERLA R., ZACCARDI F., GHIRLANDA G., CREA F.,
 « Inflammation-related effects of adjuvant influenza A vaccination on platelet activation and cardiac autonomic function. »
J.Intern.Med. **2011** Jan. ; 269 (1) : 118-125. doi : 10.1111/j. 1365-2796.2010.02285.x. Epub 2010 Oct 22.
Istituto di Cardiologia, Universita Cattolica del Sacro cuore, Roma, Italy.
1072. SCHONBERGER L.B., BREGMAN D.J., SULLIVAN-BOLYAI J.Z., KEENLYSIDE R.A., ZIEGLER D.W., RETAILLIAU H.F., EDDINS D.L., BRYAN J.A.,
 « Guillain-Barre syndrome following vaccination in the national Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. »
Am.J.Epidemiol. **1979** Aug. ; 1110 (2) : 105-123.
1073. HABER P., SEIVAR J., MIKAELOFF Y., DESTEFANO F.,
 « Vaccines and Guillain-Barré syndrome; »
Drug Saf. **2009** ; 32 (4) : 309-323. doi : 2165/00002018-200932040-00005.
Immunization Safety Office, Office of the Chief Science Officer, Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA.
1074. EISEN D.P., MCBRYDE E.S.,
 « Avoiding Guillain-Barré Syndrome following swine origin pandemic H1N1 2009 influenza vaccination. »
J.Infect.Dis. **2009** Nov 15 ; 200 (10) : 1627-1628.
Victorian Infectious Diseases Service, Royal Melbourne Hospital, Victoria, Australia.
1075. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
 « Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 3-4 décembre 2009. Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009.. »
Rel.Epidemiol.Hebd. 29 Janvier **2010** ; 85 (5) : 29-31.
1076. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
 « Preliminary results : surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines – United States, 2009-2010. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2010** Jun 4 ; 59 (21) : 657-661.
1077. LEHMANN H.C., HARTUNG H.P., KIESEIER B.C., HUGHES R.A.,
 « Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. »
Lancet Infect.Dis. **2010** Sep ; 10 (9) : 643-651.
Department of neurology, Heinrich-Heine-University, Moorenstrasse 5, Düsseldorf, Germany.
1078. NAKADA H., NARIMATSU H., TSUBOKURA M., MURASHIGE N., MATSUMURA T., KODAMA Y., KISHI Y., KAMI M.,
 « Risk of fatal adverse events after H1N1 influenza vaccination. »
Clin.Infect.Dis. **2010** Jun 1 ; 50 (11) : 1548-1549.
Division of Social Communication System for Advanced Clinical Research, Institute of Medical Sciences, University of Tokyo, Japan.
1079. VELOZZI C., BRODER K.R., HABER P., GUH A., NGUYEN M., CANO M., LEWIS P., McNEIL M.M., BRYANT M., SINGLETON J., MARTIN D., DESTEFANO F.,
 « Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. »
Vaccine **2010** Oct 21 ; 28 (45) : 7248-7255. Epub 2010 Sep 16.

- Immunization Safety Office, Division of Healthcare Quality Promotion/National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.*
1080. McNEIL M.M., BRODER K.R., VELLOZZI C., DESTEFANO F.,
« Risk of fatal adverse events after H1N1 influenza vaccine : limitations of passive surveillance data. »
Clin.Infect.Dis. **2010** Oct 1 ; 51 (7) : 871-872; author reply 872-873.
1081. DAUVILLIERS Y., MONTPLAISIR J., COCHEN V., DESAUTELES A., EINEN M., LIN L., KAWASHIMA M., BAYARD S., MONACA C., TIBERGE M., FILIPINI D., TRIPATHY A., NGUYEN B.H., KOTAGAL S., MIGNOT E.,
« Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. »
Sleep **2010** nov 1 ; 33 (11) : 1428-1430.
National Reference Network for Orphan Diseases (Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia), Department of Neurology, Guy-de-Chauliac Hospital, INSERM U888 Montpellier, France.
1082. HABA-RUBIO J., ROSSETTI A.O., TAFTI M., HEINZER R.,
[« Narcolepsy with cataplexy associated with H1N1 vaccination. »]
[Article in french]
Rev.Neurol. (Paris) **2011** Jun 13 . [Epub ahead of print]
Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil, 46 rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Suisse.
1083. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Influenza Pandemic Plan. The rôle of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. »
Geneva, Switzerland, April 1999
World Health Organization, Department of communicable Disease Surveillance and Response.
1084. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Plan mondial OMS de préparation à une pandémie de grippe. Le rôle de l'OMS et les recommandations relatives aux mesures à prendre à l'échelon national avant et pendant une pandémie. »
Imprimé en Suisse **2005**
Département des maladies transmissibles, Surveillance et action, Programme mondial de lutte contre la grippe.
1085. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Préparation et action en cas de grippe pandémique. Document d'orientation de l'OMS. »
Organisation mondiale de la Santé **2009** ISBN 978 92 4 254768 9.
Programme mondial de lutte contre la grippe
1086. McKELVEY T.P.,
« A case of transverse myelitis following T.A.B. inoculation. »
J.R.Army Med.Corps **1955** Jul. ; 101 (3) : 191-195.
- 1087.CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 18. Manifestations indésirables après la vaccination antityphoïdique. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 87-90.
Version anglaise imprimée en 2000.
- 1088.U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Typhoid vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 19-05-**2004**.
<http://www.immunize.org/vis>.
1089. DAS R.N., JAYKUMAR J.,
« Acute transverse myelitis following typhoid vaccination. »
Ulster Med.J. **2007** jan; ; 76 (1) : 39-40.
1090. LIM S.M., JUNG H.S., KIM M.J., PARK D.W., KIM W.J., CHEONG H.J., PARK S.C., LEE K.C., SHIN Y.K., TAN H.K., KIM S.L., SOHN J.W.,
« Immunogenicity and safety of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine in healthy persons in Korea. »
J.Microbiol.Biotechnol. **2007** Apr. ; 17 (4) : 611-615.
Central Research Institute, Boryung Pharm. Co. Ltd., Ansan 425-120, Korea.
1091. KALRA A., VASHISHTHA V.M.,
« Typhoid vaccine (s)--to give or not to give. »
Indian Pediatr. **2009** Aug. ; 46 (8) : 733-734 ; author reply 734-735.
SN Medical College, Agra ; and Mangla Hospital, Bijnor; UP, India.
1092. STUDER E., CANDRIAN U,
« Development and validation of a detection system for wild-type Vibrio cholerae in genetically modified cholera vaccine. »
Biologicals **2000** Sep. ; 28 (3) : 149-154.
Official Medicines Control Laboratory Biologika and R&D Unit, Division of Biologics, Swiss Federal office of Public Health, Bern, Switzerland.
1093. SHAMSUZZAMAN S., AHMED T., MANNOOR K., BEGUM Y.A., BARDHAN P.K., SACK R.B., SACK D.A., SVENNERHOLM A.M., HOLMGREN J., QADRI F.,
« Robust gut associated vaccine-specific antibody-secreting cell response are detected at the mucosal surface of Bangladeshi subjects after immunization with an oral killed bivalent V. cholerae O1/O139 whole cell cholera vaccine : comparison with other mucosal and systemic responses. »
Vaccine **2009** Feb 25 ; 27 (9) : 1386-1392. Epub 2009 Jan 13.
International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, GPO Box 128, Dhaka 1000, Bangladesh.
- 1094.CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 3. Manifestations indésirables après la vaccination anticholérique. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 14-16.
Version anglaise imprimée en 2000.
- 1095.Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Vaccins anticholériques : note d'information de l'OMS. »
Rel.Epidémiol.Hebd. 26 mars **2010** ; 85 (13) : 117-128.
1096. LOPEZ-GIGOSOS R.M., PLAZA E., DIEZ-DIAZ R.M., CALVO M.J.,
« Vaccination strategies to combat an infectious globe : oral cholera vaccines. »
J.Glob.Infect.Dis. **2011** Jan; ; 3 (1) : 56-62.
International Vaccination Centre of Malaga, Ministry of Health, Subdelegation in Malaga, paseo Marítimo Pablo Ruiz, Picasso malaga.
1097. SINCLAIR D., ABBA K., ZAMAN K., QADRI F., GRAVES P.M.,
« Cochrane Database Syst.Rev. **2011** May 16 ; (3) : CD008603.
International Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place, Liverpool, UK.L3 5QA.
- 1098.CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 16. Manifestations indésirables après administration du vaccin antirotavirus. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 83-85.
Version anglaise imprimée en 2000.
1099. MURPHY T.V., GARGIULLO P.M., MASSOUDI M.S., NELSON D.B., JUMAAN A.O., OKORO C.A., ZANARDI L.R., SETIA S., FAIR E., LEBARON C.W., WHARTON M., LIVENGOOD J.R., Rotavirus Intussusception Investigation Team,
« Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. »
N.Engl.J.Med. **2001** Feb 22 ; 344 (8) : 564-572.
Epidemiology and surveillance Division, national Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA.
1100. MURPHY T.V., GARGIULLO P.M., WHARTON M.,
« More on rotavirus vaccination and intussusception. »
N.Engl.J.Med. **2002** Jan 17 ; 346 (3) : 211-212.
Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, GA 30333, USA.
1101. GEIER D.A., KING P.G., SYKES L.K., GEIER M.R.,
« RotaTeq vaccine adverse events and policy considerations. »
Med.Sci.Monit. **2008** Mar ; 14 (3) : PH 9-16.
The Institute of Chronic Illnesses, Inc., Silver Spring, MD, USA.
1102. PARASHAR U.D., GLASS R.I., ,
« Rotavirus vaccines—early success, remaining questions; »
N.Engl.J.Med. **2009** Mar 12 ; 360 (11) : 1063-1065.
Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.
1103. BHOWMICK K., KANG G., BOSE A., CHACKO J., BOUVILLE I., DATTA S.K., BOCK H.L.,
« Retrospective surveillance for intussusception in children aged less than five years in a South Indian tertiary-care hospital. »
J.Health Popul.Nutr. **2009** Oct. ; 27 (5) : 660-665.
Christian Medical College, Vellore 632 004, India.
1104. PAYNE D.C., EDWARDS K.M., BOWEN M.D., KECKLEY E., PETERS J., ESONA M.D., TEEL E.N., KENT D., PARASHAR U.D., GENTSCH J.R.,
« Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. »
Pediatrics **2010** Feb. ; 125 (2) : e 438-441. Epub 2010 jan 25.
MSPH, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, NE, MS-A47, Atlanta, GA 30333, USA.
1105. BAKARE N., MENSCHIK D., TIERNAN R., HUA W., MARTIN D.,
« Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination : reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). »
Vaccine **2010** Sep 14 ; 28 (40) : 6609-6612. Epub 2010 Jul 30.
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA.

1106. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Rotavirus vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 06-12-2010.
<http://www.immunize.org/vis>.
1107. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Réunion du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, décembre 2010. Vaccins antirotavirus et invagination. »
Rel.Epidémiol.Hebd. 28 Janvier 2011 ; 86 (5) : 38-40.
1108. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
« Innocuité des vaccins antirotavirus : surveillance après la mise sur le marché dans la Région OMS des Amériques. Réunion du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, décembre 2010. Vaccins antirotavirus et invagination. »
Rel.Epidémiol.Hebd. 18 Février 2011 ; 86 (8) : 66-72.
1109. LATIPOV R., KHUDOYOROV R., FLEM E.,
« Childhood intussusception in Uzbekistan : analysis of retrospective surveillance data. »
BMC Pediatr. 2011 Mar 24 ; 11 :22.
Reference Laboratory, Tashkent, Uzbekistan.
1110. BISSANTZ N., JENKE A.C., TRAMPISCH M., KLAASSEN-MIELKE R., BISSANTZ K., TRAMPISCH H.J., HOLLAND-LETZ T.,
BMC Gastroenterol. 2011 Mar 24 ; 11 : 26.
University of Bochum, Fakultät für Mathematik, D-44780 Bochum, Germany.
1111. GREENBERG H.B.,
« Rotavirus vaccination and intussusception—act two. »
N.Engl.J.Med. 2011 Jun 16 ; 364 (24) : 2354-2355.
From the Stanford University School of Medicine, Stanford, CA.
1112. YEWALE V.N., CHOUDHURY P.,
« Rotavirus vaccine contamination with PCV1—statement of IAP Committee on Immunization. »
Indian Pediatr. 2010 Jul 7 ; 47 (7) : 589-591.
IAP Committee on Immunization.
1113. McCLENAHAN S.D., KRAUSE P.R., UHLENHAUT C.,
« Molecular and infectivity studies of porcine circovirus in vaccines; »
Vaccine 2011 Jun 24 ; 29 (29-30) : 4745-4753. Epub 2011 May 11.
Office of vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA/CBER, Bethesda, MD 20892-4555, United States.
1114. ALEJANDRO M.B., DOMINGO J.D., MARTINON-TORRES F.
« Circovirus and impact of temporary withdrawal of rotavirus vaccines in Spain. »
Hum.Vaccin. 2011 Jul 1 ; 7 (7) . [Epub ahead of print]
Department of Paediatrics, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain.
1115. MA H., SHAHEDUZZAMAN S., WILLIAMS D.K., GAO Y., KHAN A.S.,
« Investigations of porcine circovirus type 1 (PCV1) in vaccine-related and other cell lines. »
Vaccine 2011 Aug 8. [Epub ahead of print]
Division of Viral Products, Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Bethesda, MA 20892, USA.
1116. BAYLIS S.A., FINSTERBUSCH T., BANNERT N., BLUMEL J., MANKERTZ A.,
« Analysis of porcine circovirus type 1 detected in Rotavirus vaccine. »
Vaccine 2011 Jan 17 ; 29 (4) : 690-697. Epub 2010 Nov 18.
Viral Safety Section, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-straase 51-59, D-63225 Langen, Germany.
1117. HOUFF S.A., BURTON R.C., WILSON R.W., HENSON T.E., LONDON W.T., BAER G.M., ANDERSON L.J., WINKLER W.G., MADDEN D.L., SEVER J.L.,
« Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. »
N.Engl.J.Med. 1979 Mar 15 ; 300 (11) : 603-604.
1118. Notes internationales
« Mise à jour : Enquête sur des cas d'infection par le virus rabique chez des donneurs et des receveurs d'organes- Alabama, Arkansas, Oklahoma et Texas, 2004. »
Can.Commun.Dis.Rep. 2004 Nov 1 ; 30 (21) : 184.
1119. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 15. Manifestations indésirables après la vaccination antirabique. »
Org.mond.Santé. Département Vaccins et produits biologiques, Août 2001 : 78-82.
Version anglaise imprimée en 2000.
1120. KUSNE S., SMILACK J.,
« Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. »
Liver Transpl. 2005 Oct. ; 11 (10) : 1295-1297.
Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic Scottsdale, AZ, USA.
1121. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Rabies vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 06-10-2009.
<http://www.immunize.org/vis>.
1122. VETTER J.M., FRISCH L., DROSTEN C., ROSS R.S., ROGGENDORF M., WOLTERS B., MULLER T., DICK H.B., PFEIFFER N.,
« Survival after transplantation of corneas from a rabies-infected donor. »
Cornea 2011 Feb. ; 30 (2) : 241-244.
Department of Ophthalmology, Clinical Center of the Johannes Gutenberg University of Mainz, Mainz, Germany.
1123. SECTEUR VIGIE ET PROTECTION, DIRECTION DE SANTE PUBLIQUE DE MONTREAL,
« Le charbon comme arme biologique « collection Bioterrorisme ». Volume I Etat de la situation et orientations.
Juin 2006. Dépôt légal -Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2006. Bibliothèque et Archives Canada 2006.
Une publication de l'équipe Maladies transmissibles et du Bureau des mesures d'urgence du Secteur Vigie et protection, Direction de santé publique, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, mandataire.
1124. CAMPBELL J.D., CLEMENT K.H., WASSERMAN S.S., DONEGAN S., CHRISTLEY L., KOTLOFF K.L.,
« Safety, reactogenicity of a recombinant protective antigen anthrax vaccine given to healthy adults. »
Hum.Vaccin. 2007 Sep-Oct. ; 3 (5) : 205-211. Epub 2007 May 18.
University of Maryland School of Medicine, Center for vaccine Development, Baltimore, Maryland 21201, USA.
1125. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« Anthrax vaccine . What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 10-03-2010.
<http://www.immunize.org/vis>.
1126. World Health Organization (WHO)
« Tuberculosis incidence »
World Health Statistics 2007.
1127. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Incidence de la tuberculose. »
Statistiques sanitaires mondiales 2009.
1128. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Incidence de la tuberculose. »
Statistiques sanitaires mondiales 2010.
1129. MANDE R.,
[« Generalized fatal reactions to BCG vaccine. »] [Article in French]
Sem.Hop. 1980 Mar 8-15 ; 56 (9-10) : 470-472.
1130. TARDIEU M., TRUFFOT-PERNOT C., CARRIERE J.P., DUPIC Y., LANDRIEU P.,
« Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. »
Lancet 1988 Feb 27 ; 1 (8583) : 440-441.
Département de Pédiatrie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin, France.
1131. MILSTIEN J.B., GIBSON J.J.,
« Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. »
Bull.World Health Organ. 1990 ; 68 (1) : 93-108.
Biologicals Unit, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
1132. DERESSIEWICZ R.L., STONE R.M., ASTER J.C.,
« Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guerin. »
J.Urol. 1990 Dec. ; 144 (6) : 1331-1333 ; discussion 1333-1334.
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.
1133. MILSTIEN J.,
« Les bases immunologiques de la vaccination. Module 5 : La tuberculose. »
Org.mond.Santé Genève, 1993 .
1134. KROGER L., BRANDER E., KORPPI M., WASZ-HOCKERT O., BACKMAN A., KROGER H., LAUNIALA K., KATILA M.L.,
« Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines : twenty-nine years of experience. »

- Pediatr.Infect.Dis.J. **1994** Feb. ; 13 (2) : 113-116.
Department of Pediatrics, Kuopio University Hospital, Finland.
1135. KROGER L., KORPPI M., BRANDER E., KROGER H., WASZ-HOCKERT O., BACKMAN A., RAPOLA J., LAUNIALA K., KATILA M.L.,
« Osteitis caused by Calmette-Guérin vaccination : a retrospective analysis of 222 cases. »
J.Infect.Dis. **1995** Aug. ; 172 (2) : 574-576.
Department of Pediatrics, Kuopio University Hospital, Finland.
1136. CLEMENTS C.J.,
« Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables. 2. Manifestations indésirables après administration du BCG. »
Org.mond.Santé, Département Vaccins et produits biologiques, Août **2001** : 8-13.
Version anglaise imprimée en 2000.
1137. BORRE S., BRUSTIA D., ROSA F., BRONDOLO R., RIZZO G., GARAVELLI P.L.,
[« Calmette-Guerin bacillus disseminated infection after intravesical instillation. »] [Article in Italian]
Recenti Prog.Med. **2002** Apr. ; 93 (4) : 247-248.
Struttura Complesse di Malattie Infettive, ASO Maggiore della Carità, Novara.
1138. BOYD L.A.,
« Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating bladder cancer. »
Urol.Nurs. **2003** Jun. ; 23 (3) : 189-191, 199 ; quiz 192.
Southwest Florida Urologic Associates, Cape Coral, FL, USA.
1139. TEO S.S., SMEULDERS N., SHINGADIA D.V.,
« BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. »
Vaccine **2005** Apr 8 ; 23 (20) : 2676-2679.
Centre for Child Health, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary, University of London, 38 New Road, London E1 2AX, UK.
1140. DOMMERGUES M.A., DE LA ROCQUE F., DUFOUR V., FLORET D., GAUDELUS J., GUERIN N., LE SAGE F.V., BOCQUET A., COHEN R.,
[« French survey about intradermal BCG SSI adverse events in children under 6 years of age. »] [Article in French]
Arch.Pediatr. **2007** Jan. ; 14 (1) : 102-108. Epub 2006 nov 30.
Service de pédiatrie, hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex, France.
1141. DOMMERGUES M.A., DE LA ROCQUE F., GUY C., LECUYER A., JACQUET A., GUERIN N., FAGOT J.P., BOUCHERAT M., D'ATHIS P., COHEN R.,
« Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination : a 12 month cohort follow-up study. »
Vaccine **2009** Nov 23 ; 27 (50) : 6967-6973. Epub 2009 Oct 1.
Infovac-France, F94100 Saint-Maur des Fossés, France.
1142. BROOKES R.H., HILL P.C., OWIAFE P.K., IBANGA H.B., JEFFRIES D.J., DONKOR S.A., FLETCHER H.A., HAMMOND A.S., LIENHARDT C., ADEGBOLA R.A., McSHANE H., HILLA.V.,
« Safety and immunogenicity of the candidate tuberculosis vaccine MVA85A in West Africa. »
PloS One **2000** Aug 13 ; 3 (8) : e 2921.
Bacterial Diseases Programme, Tuberculosis Division, Medical Research Council Laboratories, Fajara, Banjul, The Gambia.
1143. HAKRIDGE T., SCRIBA T.J., GELDERBLOEM S., SMIT E., TAMERIS M., MOYO S., LANG T., VELDSMAN A., HATHERILL M., MERWE L., FLETCHER H.A., MAHOMED H., HILLA.V., HANEKORN W.A., HUSSEY G.D., McSHANE H.,
« Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy adults in South Africa. »
J.Infect.Dis. **2008** Aug 15 ; 198 (4) : 544-552.
South African Tuberculosis Vaccine Initiative, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, and School of Child and Adolescent Health, University of Cape Town, Observatory, South Africa.
1144. SANDER C.R., PATHAN A.A., BEVERIDGE N.E., POULTON I., MINASSIAN A., ALDER N., VAN WIJGERDEN J., HILLA.V., GLEESON F.V., DAVIES R.J., PASVOL G., McSHANE H.,
« Safety and immunogenicity of a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals. »
Am.J.Respir.Crit.Care Med. **2009** Apr 15 ; 179 (8) : 724-733. Epub 2009 Jan 16.
Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, Churchill Hospital, University of Oxford, Oxford OX3 7LJ, UK.
1145. WHELAN K.T., PATHAN A.A., SANDER C.R., FLETCHER H.A., POULTON I., ALDER N.C., HILL A.V., McSHANE H.,
Safety and immunogenicity of boosting BCG vaccinated subjects with BCG : comparison with boosting with a new TB vaccine, MVA85A..
PloS One **2009** Jun 16 ; 4 (6) : e 5934.
Jenner Institute, University of Oxford, Churchill Hospital, Oxford, United Kingdom.
1146. SCRIBA T.J., TAMERIS M., MANSOOR N., SMIT E., VAN DER MERWE L., ISAACS F., KEYSER A., MOYO S., BRITTAIN N., MAWRIE A., GELDERBLOEM S., VELDSMAN A., HATHERILL M., HAWKRIDGE A., HILLA.V., HUSSEY G.D., MAHOMED H., McSHANE H., HANEKOM W.A.,
« Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4+ T cells. »
Eur.J.Immunol. **2010** Jan ; 40 (1) : 279-290.
South African Tuberculosis Vaccine Initiative, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, and School of Child and Adolescent Health, University of Cape Town, Observatory, South Africa.
1147. DE CASSAN S.C., PATHAN A.A., SANDER C.R., MINASSIAN A., ROWLAND R., HILLA.V., McSHANE H., FLETCHER H.A.,
« Investigating the induction of vaccine-induced Th17 and regulatory T cells in healthy, Mycobacterium bovis BCG-immunized adults vaccinated with a new tuberculosis vaccine, MVA85A. »
Clin.Vaccine Immunol. **2010** Jul. ; 17 (7) : 1066-1073. Epub 2010 May 19.
The Jenner Institute, University of Oxford, Old Road Campus Research Building, Roosevelt Drive, Headington, Oxford OX3 7DQ, United Kingdom.
1148. SCRIBA T.J., TAMERIS M., MANSOOR N., SMIT E., VAN DER MERWE L., MAUFF K., HUGHES E.J., MOYO S., BRITTAIN N., LAWRIE A., MULENGA H., DE KOCK M., GELDERBLOEM S., VELDSMAN A., HATHERILL M., GELDENHUYS H., HILLA.V., HUSSEY G.D., MAHOMED H., HANEKOM W.A., McSHANE H.,
« Dose-finding study of the novel tuberculosis vaccine, MVA85A, in healthy BCG-vaccinated infants. »
J.Infect.Dis. **2011** Jun. ; 203 (12) : 1832-1843.
South African Tuberculosis Vaccine Initiative, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine, and School of Child and Adolescent Health, University of Cape Town, South Africa.
1149. OTA M.O., ODUTOLA A.A., OWIAFE P.K., DONKOR S., OWOLABI O.A., BRITTAIN N., WILLIAMS N., ROWLAND-JONES S., HILL A.V., ADEGBOLA R.A., McSHANE H.,
« Immunogenicity of the tuberculosis vaccine MVA85A is reduced by coadministration with EPI vaccines in a randomized controlled trial in Gambian infants. »
Sci.Transl.Med. **2011** Jun 22 ; 3 (88) : 88 ra 56.
Bacterial Diseases Programme, Medical Research Council Unit, P.O. Box 273, Banjul, The Gambia.
1150. ECKEL U., DOOSE H.,
[« Central complications following smallpox vaccination. »] [Article in German]
Praxis **1968** Nov. 5 ; 57 (44) : 1528-1529.
1151. DOOSE H., ECKEL U.,
[« On the frequency of convulsive reactions following smallpox vaccination. »] [Article in German]
Dtsch.Med.Wochenschr. **1968** Nov. 22 ; 93 (47) : 2263-2266.
1152. DOOSE H., ECKEL U., VOLZKE E.,
[« Convulsions following smallpox vaccination. »] [Article in German]
Z.Kinderheilkd. **1968** ; 103 (3) : 214-236.
1153. LANE J.M., RUBEN F.L., NEFF J.M., MILLAR J.D.,
« Complications of smallpox vaccination, 1968. »
N.Engl.J.Med. **1969** Nov. 27 ; 281 (22) : 1201-1208.
1154. LANE J.M., RUBEN F.L., ABRUTYN E., MILLAR J.D.,
« Deaths attributable to smallpox vaccination, 1959 to 1966, and 1968. »
JAMA **1970** Apr. 20 ; 212 (3) : 441-444.
1155. LORENZONI E., DOSTAL V., LECHNER H.,
« Zur Objektivierung zerebraler Reaktionen nach Pockenimpfung von Erwachsenen. »
Schweiz.Med.Wochenschr. **1970** Aug. 15 ; 100 (33) : 1421 1425.
1156. LANE J.M., RUBEN F.L., NEFF J.M., MILLAR J.D.,
« Complications of smallpox vaccination, 1968 : results of ten statewide surveys. »
J.Infect.Dis. **1970** Oct. ; 122 (4) : 303-309
1157. MARINESCU G., ANASTASIU G., BUSILA V., STOICIU C.,
« Modifications électroencéphalographiques chez les enfants après la vaccination antivariolique. »
Bull.Soc.Pathol.Exot.Filiales **1971** Nov-Dec. ; 64 (6) : 813-816.
1158. MOREAU D.,
« Les complications de la vaccination antivariolique. »
Revue de la littérature récente. Mémoire présenté en vue d'obtenir le grade de licencié en éducation physique. UCL. **1975**.
1159. MOSCHOS A., PAPAIOCANNOU A.C., NICOLOPOULOS D., ANAGNOSTAKIS D.,
« Cardiac complications after vaccination for smallpox. »

- Helv.Paediatr.Acta **1976** Oct. ; 31 (3) : 257-260.
1160. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Cardiac adverse events following smallpox vaccination-- United States, 2003. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2003** Mar 28 ; 52 (12) : 248-250.
- 1161.CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Update : adverse events following smallpox vaccination-- United States, 2003. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2003** Apr 4 ; 52 (13) : 278-282
- 1162..CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Update on adverse events following civilian smallpox vaccination-- United States, 2003. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2003** Apr 11 ; 52 (14) : 313-315.
- 1163.CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Update : cardiac-related events during the civilian smallpox vaccination program-- United States, 2003. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2003** May 30 ; 52 (21) : 492-496.
1164. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Update : cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination-- United States, 2003. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2003** May 30 ; 52 (21) : 492-496.
1165. Organisation mondiale de la Santé (OMS)
Déclaration du Comité consultatif mondial sur la sécurité vaccinale (janvier **2004**).
1166. Organisation mondiale de la Santé (OMS),
« Variole. Rapport du Secrétariat. »
Cinquante-huitième assemblée mondiale de la santé. Point 13.6 de l'ordre du jour provisoire. A58/9. 7 avril **2005**.
1167. BIELINSKA A.U., CHEPURNOV A.A., LANDERS J.J., JANCZAK K.W., CHEPURNOVA T.S., LUKER G.D., BAKER G.D., BAKER J.R. Jr.,
« A novel, killed-virus nasal vaccinia virus vaccine. »
Clin.Vaccine Immunol. **2008** Feb. ; 15 (2) : 348-358. Epub 2007 Dec 5.
Michigan Nanotechnology Institute for Medicine and Biological Sciences, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109, USA.
1168. SWERDLOW D.L., ROPER M.H., MORGAN J., SCHIEBER R.A., SPERLING L.S., SNIADACK M.M., NEFF L., MILLER J.W., CURTIS C.R., MARIN M.E., ISKANDER J., MORO P., HIGHTOWER P., LEVINE N.H., McCAULEY M., HEFFELFINGER J., DAMON I., TOROK T.J., WHARTON M., MAST E.E., MOOTREY G.T., Smallpox Vaccine cardiac Adverse Events Working Group. »
« Ischemic cardiac events during the Department of Health and Human Services Smallpox Vaccination Program, 2003. »
Clin.infect.Dis. **2008** Mar 15 ; 46 Suppl 3 : S 234-241.
Smallpox Vaccine Adverse Events Monitoring and Response Activity, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.
1169. MORGAN J., ROPER M.H., SPERLING L., SCIEBER R.A., HEFFELFINGER J.D., CASEY C.G., MILLER J.W., SANTIBANEZ S., HERWALDT B., HIGHTOWER P., MORO P.L., HIBBS B.F., LEVINE N.H., CHAPMAN L.E., ISKANDER J., LANE J.M., WHARTON M., MOOTREY G.T., SWERDLOW D.L.,
« Myocarditis, pericarditis, and dilated cardiomyopathy after smallpox vaccination among civilians in the United States, January-October 2003. »
Clin.Infect.Dis. **2008** Mar 15 ; 46 Suppl 3 : S 242-250.
Centers for Disease Control and Prevention and 2Department of Cardiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.
1170. CRUM C.P., IKENBERG H., RICHART R.M., GISSMAN L.,
« Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. »
N.Engl.J.Med. **1984** Apr 5 ; 310 (14) : 880-883.
- 1171.BEAUDENON S., KREMSDORF D., CROISSANT O., JABLONSKA S., WAIN-HOBSON S., ORTH G.,
« A novel type of human papillomavirus associated with genital neoplasias. »
Nature **1986** may 15-21 ; 321 (6067) : 246-249.
1172. JABLONSKA S., OBALEK S., FAVRE M., GOLEBIEWSKA A., CROISSANT O., ORTH G.,
« The morphology of butchers' warts as related to papillomavirus types. »
Arch.Dermatol.Res. **1987** ; 279 Suppl : S 66-72.
Department of Dermatology, Warsaw School of Medicine, Poland.
1173. BEAUDENON S., KREMSDORF D., OBALEK S., JABLONSKA S., PEHAU*ARNAUDET G., CROISSANT O., ORTH G.,
« Plurality of genital human papillomaviruses : characterization of two new types with distinct biological properties; »
Virology **1987** Dec. ; 161 (2) : 374-384.
Unité de l'Institut national de la santé et de la Recherche médicale 190, Institut Pasteur, Paris, France.
1174. JABLONSKA S., OBALEK S., GOLEBIEWSKA A., FAVRE M., ORTH G.,
« Epidemiology of butchers' warts. »
Arch.Dermatol.Res. **1988** ; 280 Suppl : S 24-28.
Department of Dermatology, Warsaw School of Medicine, Poland.
1175. FAVRE M., OBALEK S., JABLONSKA S., ORTH G.,
« Human papillomavirus type 28 (HPV-28), an HPV-3-related type associated with skin warts. »
J.Virol. **1989** Nov ; 63 (11) : 4905.
Unité de l'Institut national de la santé et de la Recherche médicale 190, Institut Pasteur, Paris, France.
1176. FAVRE M., OBALEK S., JABLONSKA S., ORTH G.,
« Human papillomavirus (HPV) type 50, a type associated with epidermodysplasia verruciformis (EV) and only weakly related to other EV-specific HPVs. »
J.Virol. **1989** Nov ; 63 (11) : 4910.
Unité de l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale 190, Institut Pasteur, Paris, France.
1177. FAVRE M., KREMSDORF D., OBALEK S., JABLONSKA S., PEHAU-ARNAUDET G., CROISSANT O., ORTH G.,
« Two new human papillomavirus types (HPV54 and 55) characterized from genital tumours illustrate the plurality of genital HPVs. »
Int.J.Cancer **1990** jan 15 ; 45 (1) : 40-46.
Unité des Papillomavirus, Unité de l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale 190, Institut Pasteur, Paris, France.
1178. OBALEK S., JABLONSKA S., FAVRE M., WALCZAK L., ORTH G.,
« Condylomata acuminata in children : frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts; »
J.Am.Acad.Dermatol. **1990** Aug. ; 23 (2 pt 1) : 205-213.
Department of Dermatology, Warsaw School of Medicine, Poland.
1179. OBALEK S., MISIEWICZ J., JABLONSKA S., FAVRE M., ORTH G.,
« Childhood condyloma acuminatum : association with genital and cutaneous human papillomaviruses. »
Pediatr.Dermatol. **1993** Jun. ; 10 (2) : 101-106.
Department of Dermatology, Warsaw School of Medicine, Poland.
1180. DEAU M.C., FAVRE M., JABLONSKA S., RUEDA L.A., ORTH G.,
« Genetic heterogeneity of oncogenic human papillomavirus type 5 (HPV5) and phylogeny of HPV5 variants associated with epidermodysplasia verruciformis. »
J.Clin.Microbiol. **1993** Nov. ; 31 (11) : 2918-2926.
Unité des Papillomavirus, Unité de l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale 190, Institut Pasteur, Paris, France.
1181. FAVRE M., ORTH G., MAJEWSKI S., BALOUL S., PURA A., JABLONSKA S.,
« Psoriasis : A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. »
J.Invest.Dermatol. **1998** Apr. ; 110 (4) : 311-317.
Unité Mixte Institut Pasteur / INSERM U.190, Institut Pasteur, Paris, France.
1182. VAX INFO
« HPV : Le point sur la vaccination. Vaccin HPV : Discussion sur l'inclusion dans les programmes de vaccination. »
Vax Info n°52 Décembre **2008** : 1-6.
1183. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2010** May 28 ; 59 (20) : 626-629.
1184. KIDON M.I., SHECHTER E., TOUBI E.,
« [« Vaccination against human papilloma virus and cervical cancer. »] Article in Hebrew]
Harefuah **2011** Jan. ; 150 (1) : 33-36, 68.
Allergy and Clinical Immunology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer.
1185. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« FDA licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4 Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2010** May 28 ; 59 (20) : 630-632.

1186. MORTENSEN G.L.,
« Parental attitudes towards vaccinating sons with human papillomavirus vaccine. »
Dan.Med.Bull. **2010** Dec. ; 57 (12) : A 4230.
AnthroConsult, Aarhus C, Denmark.
1187. SMITH G.D., TRAVIS L.,
« Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines. »
J.Am.Osteopath.Assoc. **2011** Mar. ; 111 (3 Suppl 2) : S 29-34.
Lincoln Memorial University-DeBusk College of Osteopathic Medicine, Harrogate, Tennessee, USA.
1188. GARNOCK-JOPNES K.P., GIULIANO A.R.,
« Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine : for the prevention of genital warts in males. »
Drugs **2011** mar 26 ; 71 (5) : 591-602. doi : 10.2165/11205980-000000000-00000.
Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand.
1189. WOITZEK K.,
[« Quadrivalent HPV vaccination in men is effective prevention against HPV infections and their associated anogenital lesions. »]
[Article in German]
Praxis (Bern1994) **2011** Apr 27 ; 100 (9) : 561-562.
Horten-Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer, Zürich.
1190. GIULIANO A.R., PALEFSKY J.M., GOLDSTONE S., MOREIRA E.D., PENNY M.E., ARANDA C., VARDAS E., MOI H., JESSEN H., HILLMAN R., CHANG Y.H., FERRIS D., ROULEAU D., BRYAN J., MARSHALL J.B., VUOCOLO S., BARR E., RADLEY D., HAUPT R.M., GURIS D.,
« Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. »
N.Engl.J.Med. **2011** Feb 3 ; 364 (5) : 401-411.
Risk Assessment , Detection, and Intervention Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL 33612, USA.
1191. DICLEMENTE R.J., CROSBY R.A., SALAZAR L.F., NASH R., YOUNGE S.,
« Is male intent to be vaccinated against HPV a function of the promotion message ? »
Int.J.STD AIDS **2011** Jun. ; 22 (6) : 332-334.
Department of Behavioral Sciences and Health Education, Rollis School of Public Health, Atlanta, GA, USA.
1192. MOREIRA E.D., PALEFSKY J.M., GIULIANO A.R., GOLDSTONE S., ARANDA C., JESSEN H., HILLMAN R.J., FERRIS D., COUTLEE F., VARDAS E., MARSHALL J.B., VUOCOLO S., HAUPT R.M., GURIS D., GARNER E.I.,
« Safety and reactivity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. »
Hum.Vaccin. **2011** Jul 1 ; 7 (7). [Epub ahead of print]
Associação Obras Sociais Irma Dulce and Oswaldo Cruz Foundation, Brazilian Ministry of Health, Bahia, Brazil.
1193. SAMARAWICKREMA N.A., TABRIZI S.N., HEWAVISENTHI J., LEONG T., GARLAND S.M.,
« Distribution of human papillomavirus genotypes in archival cervical tissue from women with cervical cancer in urban Sri Lanka. »
Int.J.Gynaecol.Obstet. **2011** Aug 26. [Epub ahead of print]
Department of Biochemistry and Molecular Biology, Monash University, Clayton, Australia.
1194. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)
« Syncope after vaccination-- United States, January 2005- July 2007. »
MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep. **2008** May 2 ; 57 (17) : 457-460.
1195. KANG L.W., CRAWFORD N., TANG M.L., BUTTERY J., ROYLE J., GOLD M., ZIEGLER C., QUINN P., ELIA S., CHOO S.,
« Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls : retrospective cohort study. »
BMJ. **2008** Dec 2 ; 337 : a 2642. doi : 10.1136/bmj.a2642.
Department of Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Flemington Road, Parkville, Victoria 3052, Australia.
1196. SUTTON I., LAHORIA R., TAN I., CLOUSTON P., BARNETT M.,
« CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. »
Mult.Scler. **2009** Jan. ; 15 (1) : 116-119. Epub 2008 Sep 19.
Department of Neurology, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, New South Wales, Australia.
1197. Pharmacovigilance
« Adverse effects of papillomavirus vaccines : pharmacovigilance data in 2008. »
Prescrire Int. **2009** Aug. ; 18 (102) : 163.
1198. SLADE B.A., LEIDEL L., VELLOZZI C., WOO E.J., HUA W., SUTHERLAND A., IZURIETA H.S., BALL R., MILLER N., BRAUN M.M., MARKOWITZ L.E.,
« Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. »
JAMA **2009** Aug 19 ; 302 (7) : 750-757.
Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road NE, Mailstop D-26, Atlanta, GA 30333, USA.
1199. EINSTEIN M.H., BARON M., LEVIN M.J., CHATTERJEE A., EDWARDS R.P., ZEPP F., CARLETTI I., DESSY F.J., TROFA A.F., SCHUIND A., DUBIN G., HPV-010 Study Group,
« Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. »
Hum.Vaccin. **2009** Oct. ; 5 (10) : 705-719. Epub 2009 Oct 14.
Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology and Women's Health, Division of Gynecologic Oncology, Bronx, NY, USA.
1200. DANA A., BUCHANAN K.M., GOSS M.A., SEMINACK M.M., SHIELDS K.E., KORN S., CUNNINGHAM M.L., HAUPT R.M.,
« Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. »
Obstet.Gynecol. **2009** Dec. ; 114 (6) : 1170-1178.
Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19454-1099, USA.
1201. MENDOZA PLASENCIA Z., GONZALEZ LOPEZ M., FERNANDEZ SANFIEL M.L., MUNIZ MONTES J.R.,
« Encefalomiélitis aguda diseminada con lesiones tumefactas tras vacunación contra el virus del papiloma humano. »
« Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus. »
Neurologia **2010** Jan-Feb. ; 25 (1) : 58-59.
Servicio de Neurología, Unidad de Resonancia Magnética, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain.
1202. KATOULIS A.C., LIAKOU A., BOZI E., THEODORAKIS M., ALEVIZOU A., ZAFEIRAKI A., MISTIDOU M., STAVRIANEAS N.G.,
« Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. »
Dermatology **2010** ; 220 (1) : 60-62. Epub 2009 Nov 3.
National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, 2nd Department of Dermatology and Venereology, Attikon General University Hospital, Athens, Greece.
1203. ORBACH H., AGMON-LEVIN N., ZANDMAN-GODDARD G.,
« Vaccines and autoimmune diseases of the adult. »
Discov.Med. **2010** Feb. ; 9 (45) : 90-97.
Department of Medicine B, Wolfson Medical Center, Holon, Israel.
1204. DIMARIO F.J. Jr., HAJJAJ M., CIESIELSKI T.,
« A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. »
J.Child Neurol. **2010** Mar. ; 25 (3) : 321-327.
Departments of Pediatrics, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut 06106, USA.
1205. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« HPV (Human papillomavirus vaccine Cervarix[®]). What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 30-03-2010.
<http://www.immunize.org/vis>.
1206. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES.
« HPV (Human papillomavirus vaccine Gardasil[®]). What you need to know. »
Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program 30-03-2010.
<http://www.immunize.org/vis>.
1207. SOUAYAH N., MICHAS-MARTIN P.A., NASAR A., KRIVITSKAYA N., YACOB H.A., KHAN H., QURESHI A.I.,
« Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination : data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. »
Vaccine **2011** Jan 29 ; 29 (5) : 886-889. Epub 2010 Sep 23.
Department of Neurology, University of Medicine and dentistry of New Jersey, Newark, NJ 07103, USA.
1208. CRAWFORD N.W., CLOTHIER H.J., ELIA S., LAZZARO T., ROYLE J., BUTTERY J.P.,
« Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination : a retrospective case series. »
Med.J.Aust. **2011** Jan 3 ; 194 (1) : 16-18.
Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, VIC, Australia.
1209. ALVAREZ-SORIA M.J., HERNANDEZ-GONZALEZ A., CARRASCO-GARCIA DE LEON S., DEL REAL-FRANCIA M.A., GALLARDO-ALCANIZ M.J., LOPEZ-GOMEZ J.L.,
« Trastornos neurologicos desmielinizantes y vacunación del papillomavirus humano »

- [« Demyelinating disease and vaccination of the papillomavirus »
 [Article in Spanish]
Rev.Neurol. **2011** Apr 16 ; 52 (8) : 472-476.
Servicio de Neurología, Hospital General de Ciudad Real, Espana.
1210. VAN KLOOSTER T.M., KEMMEREN J.M., VAN DER MAAS N.A., DE MELKER H.E.,
 « Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)- 16/18 vaccine in the Netherlands. »
Vaccine **2011** June 20 ; 29 (28) : 4601-4607. Epub 2011 May 5.
Department of Epidemiology and Surveillance, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.
1211. DELLA CORTE C., CARLUCCI A., FRANCALANCI P., ALISI A., NOBILI V.,
 « Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. »
Vaccine **2011** Jun 24 ; 29 (29-30) : 4654-4656. Epub 2011 May 17.
Unit of Liver Research, Department of Pathology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, P.le S. Onofrio 4, 00165 Rome, Italy.
1212. CALENDRIER VACCINAL 2011 LUXEMBOURG
 « Vaccination, la meilleure Prévention. »
 Edition **2011**.
Le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg. Ministère de la Santé, Division de la Médecine Préventive et Sociale
www.santé.public.lu/fr/rester-bonne-santé/vaccinations
1213. CALENDRIER VACCINAL 2011 FRANCE
 « Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. »
 Institut de veille sanitaire. BEH 10-11 du 22 mars **2011**.
1214. CALENDRIER VACCINAL 2011 BELGIQUE
 Conseil Supérieur de la Santé
www.health.fgov.be/CSH_HGR
1215. CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE (Belgique),
 « La rougeole : vaccination »
 30-06-**2011**.
<http://www.health.belgium.be>
1216. Le journal du médecin,
 « Rougeole : les précieux conseils du CSS. »
 Le journal du médecin N°2174 vendredi 1 juillet **2011** : 4
1217. WALKER A.M., JICK H., PERERA D.R., THOMPSON R.S., KNAUSS T.A.,
 « Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. »
Am.J.Public Health **1987** Aug. ; 77 (8) : 945-951.
 Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center, 400-1 Totten Pond Road, Waltham, MA 02154.
1218. OTTAVIANI G., LAVEZZI A.M., MATTURRI L.,
 « Sudden infant death syndrome (SIDS) shortly after hexavalent vaccination : another pathology in suspected SIDS ? »
Virchows Arch. **2006** Jan. ; 448 (1) : 100-104. Epub 2005 Oct 18.
Institute of Pathology, University of Milan, Via della Commenda 19, Milan 20122, Italy.
1219. VON KRIES R., TOSCHKE A.M., STRASSBURGER K., KUNDI M., KALIES H., NENNSTIEL U., JORCH G., ROSENBAUER J., GIANI G.,
 « Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b) : is there a signal ? »
Eur.J.Pediatr. **2005** Feb ; 164 (2) : 61-69. Epub 2004 Dec 16.
Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität, Heiglhofstrasse 63, 81377 Munich, Germany.
1220. BALCI Y., KOCATURK B.K., YENILMEZ C., YIRULMAZ C.,
 « Simultaneous sudden infant death syndrome. »
J.Forensic Leg.Med. **2007** Feb ; 14 (2) : 87-91.
Department of Forensic Medicine, Medical Faculty, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.
1221. TRAVERSA G., SPILA-ALEGIANI S., BIANCHI C., CIOFI DEGLI ATTI M., FROVA L., MASSARI M., RASCHETTI R., SALMASO S., SCALIA TOMBA G., HERA STUDY GROUP,
 « Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first tywo years of life in Italy : a case series study. »
PloS One **2011** Jan 26 ; 6 (1) : e 16363.
National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, National Institute of Health, Rome, Italy.
1222. MILLER N.Z., GOLDMAN G.S.,
 « Infant mortality rates regressed against number of vaccines doses routinely given : Is there a biochemical or synergistic toxicity ? »
Hum.Exp.Toxicol. **2011** May 4. [Epub ahead of print]
Independent researcher, Santa Fe, New Mexico, USA.
1223. Observatoire de la Santé de la Province de Luxembourg.
 « Tableau de Bord de la Santé en province de Luxembourg. »
 Edition Septembre **2010**. Dépôt légal : D/2010/9151/1.

INDEX DE CERTAINS CONSTITUANTS DES VACCINS

ACIDES AMINES.....	12	MERCURE.....	20
ADN-ARN.....	13	NONYLPHENOLS.....	21
ALBUMINE HUMAINE.....	13	OVALBUMINE.....	21
ALUMINIUM.....	13	OXYNOLS.....	21
ANTIBIOTIQUES.....	16	PHENOL.....	22
BENZETHONIUM.....	16	2-PHENOXYETHANOL.....	22
BENZONASE.....	16	POLYSORBATES.....	22
BETA-PROPRIOLACTONE.....	16	ROUGE DE PHENOL.....	22
BORAX.....	16	SERUM DE VEAU.....	23
CHLORURE DE SODIUM.....	17	SERUM PHYSIOLOGIQUE.....	23
CTAB.....	17	SQUALENE.....	23
DESOXYCHOLATE DE SODIUM.....	17	SUCRES.....	23
DEXTRAN.....	17	Glucose.....	24
EDTA DISODIQUE.....	17	Lactose.....	24
EDULCORANTS ET		Mannitol.....	24
EXHAUSTEURS DE GOUT.....	18	Saccharose.....	24
<i>Aspartame</i>	18	Sorbitol.....	24
<i>Glutamate de sodium</i>	18	THYOCYANATE DE POTASSIUM.....	24
<i>Saccharine</i>	18	TRITON N-101.....	24
ETHANOL.....	19	TRITON X-100.....	24
FORMALDEHYDE.....	19	TROMETAMOL.....	24
GELATINE.....	19	TYLOXAPOL.....	25
GLUTARALDEHYDE.....	20	VIRUS.....	25
LATEX.....	20		

INDEX DES VACCINS DECRITS

ACAM2000.....	180	ENCEPUR.....	88
ACT-HIB.....	79	ENGERIX B.....	44
ADDIGRIP 2002-2003.....	124	EPAXAL.....	42
AFLUNOV (H ₅ N ₁).....	142	ERVEVAX.....	106
AGRIPPAL 2010-2011.....	124	FENDRIX.....	44
ALPHA.RIX 2002-2003.....	125	FLUAD 2009-2010.....	126
ALPHA.RIX 2007-2008.....	126	FLUARIX 2011-2012.....	127
AMBIRIX.....	50	FLUENZ 2011-2012.....	128
ANATOXAL Di-Te Berna.....	56	FLUVIRIN 1999-2000.....	130
ANATOXAL Di-Te-Per Berna.....	61	FLUVIRIN 2011-2012.....	129
ANATOXAL Te Berna.....	53	FOCETRIA (H ₁ N ₁).....	152
AREPANRIX (H ₁ N ₁).....	150	FOCLIVIA (H ₅ N ₁).....	143
ARILVAX.....	120	FSME-IMMUN.....	89
ATTENUVAX.....	99	GARDASIL.....	184
AVAXIM.....	41	GENHEVAC B PASTEUR.....	45
BIAVAX II.....	107	GRIPGUARD 2010-2011.....	130
BIOTHRAX.....	172	HAVRIX.....	42
BOOSTRIX.....	61	HB-VAX-II.....	45
BOOSTRIX-POLIO.....	65	HB-VAX PRO.....	46
CELVAPAN (H ₁ N ₁).....	151	HEPTAVAX -B.....	47
CERVARIX.....	183	HEVAC B PASTEUR.....	48
COMBIVAX.....	62	HEXAVAC.....	75
DARONRIX (H ₅ N ₁).....	143	HIBERIX.....	79
DIFTAVAX.....	56	Hib-TITER.....	80
DITEMER.....	57	HUMENZA (H ₁ N ₁).....	153
DUKORAL.....	161	IMOVAX BCG.....	176

IMOVAX POLIO (à virus entiers).....	34	PRIORIX TETRA.....	115
IMOVAX POLIO (antigènes D).....	35	PROQUAD.....	116
IMOVAX RAGE.....	168	PROVARIVAX.....	115
INFANRIX.....	62	QUINTANRIX.....	75
INFANRIX-HIB.....	64	RABAVERT.....	169
INFANRIX-IPV.....	66	RECOMBIVAX HB.....	48
INFANRIX-IPV-HIB.....	71	REPEVAX.....	67
INFANRIX Hep B.....	69	REVAXIS.....	58
INFANRIX HEXA.....	76	RIMEVAX.....	100
INFANRIX PENTA.....	74	R-O-R VAX.....	113
INFLEXAL V 2007-2008.....	131	ROTARIX.....	165
INFLEXAL V 2008-2009.....	132	ROTATEQ.....	166
INFLEXAL V 2009-2010.....	132	ROUVAX.....	101
INFLUENZA A H ₁ N ₁ 2009 MON.VAC.....	154	RUDIVAX.....	105
INFLUVAC S 2002-2003.....	133	SABIN.....	38
INFLUVAC S 2007-2008.....	133	SHANCHOL.....	163
INFLUVAC S 2010-2011.....	134	SILGARD.....	185
INTANZA / IDflu 2010-2011.....	134	SPIROLEPT.....	97
INTANZA / IDflu 2011.-2012.....	135	STAMARIL Pasteur.....	120
IXIARO.....	91	SYNFLORIX.....	95
JE-VAX.....	92	TEDIVAX ENFANT.....	57
MENACTRA.....	82	TEDIVAX PRO ADULTO.....	57
MENBVAC.....	82	TETAGRIP 2009-2010.....	137
MENCEVAX ACWY.....	83	TETAGRIP 2010-2011.....	138
MENINGITEC.....	84	TETAMER.....	54
MENINGOVAX A+C.....	84	TETAVAX.....	54
MENINVACT.....	85	TETRACOQ.....	68
MENJUGATE.....	85	TTRACT-HIB.....	65
MENVEO.....	86	TETRAVAC.....	68
MeNZB.....	86	TEVAX.....	54
MERUVAX II.....	105	TICOVAC.....	90
M-M-R II.....	109	TRIAMER.....	63
M-M-R VAX.....	111	TRITANRIX HepB.....	70
M-M-R VAX PRO.....	111	TRIMOVAX Merieux.....	114
M-M VAX.....	103	TUBERCULINE PPD RT23 SSI... ..	175
MONOVACC Test.....	174	TUBERCULINES PPD sec Berna	175
MONOVAX.....	176	TWINRIX.....	50
MORATEN Berna.....	100	TYPHERIX.....	158
mORCVAX.....	162	TYPHIM Vi.....	158
M-R VAX II.....	106	VACCIN ANTIPOLIOMYELITIQUE INACTIVE (Cultivé sur cellules diploïdes)-VPI.....	36
MUMPSVAX.....	102	VACCIN BCG SSI.....	177
MUTAGRIP S 1999-2000.....	136	VACCIN CHOLERIQUE BERNA.....	163
MVA85A.....	176	VACCIN GRIPPAL PREPANDEMIQUE H ₅ N ₁	148
NEISVAC-C.....	87	VACCIN nasal expérimental contre la variole.....	181
OPTAFLU 2007-2008.....	136	VACCIN RABIQUE INACTIVE Merieux hdcv.....	170
OROCHOL.....	162	VARILRIX.....	114
PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H ₅ N ₁ BAXTER.....	144	VAQTA.....	43
PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H ₅ N ₁ GSKB.....	145	VAXIGRIP 2002-2003.....	138
PANDEMRIX (H ₁ N ₁).....	155	VAXIGRIP 2007-2008.....	139
PANENZA (H ₁ N ₁).....	156	VAXIGRIP 2010-2011.....	139
PENTACOQ.....	72	VAX-SPIRAL.....	97
PENTACT-HIB.....	72	VIVAXIM.....	158
PENTAVAC.....	73	VIVOTIF.....	159
PLUSERIX.....	112	XRX-001.....	122
PNEUMO 23.....	93	YF-VAX.....	121
PNEUMUNE.....	93	ZOSTAVAX.....	118
POLIO SABIN (Thaïlande).....	37		
POLIO SABIN (Nouvelle-Zélande).....	38		
PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE H ₅ N ₁ NOVARTIS.....	146		
PREPANDRIX (H ₅ N ₁).....	147		
PREVENAR	94		
PREVENAR 13	94		
PRIORIX.....	112		