

UE9 Agents infectieux
Pr Simon F.
30/01/13 15h30-16h30
Ronéotypeur : Huynh Odile
Ronéolecteur : Garnier Bastien

UE9 Agents Infectieux
**Cours 8 : Variabilité génétique
virale et vaccins anti-viraux**

Sommaire

I- Variabilité virale

- A. Définitions
- B. Evolution et acquisition des caractères de variance virale
- C. Exemples : variabilité virale et effet fondateur : HBV

II- Les vaccins anti-viraux

- A. Principes
- B. Nature, exemples
 - a) Les vaccins tués inactivés
 - b) Les vaccins vivants atténués
 - c) Les vaccins sous-unités
 - d) Les vaccins par vecteur recombinant et VLP
 - e) Les nouveaux vecteurs : vaccins à cycle unique et vaccins chimère
 - f) Les vaccins à ADN ou ARN
- C. Voie d'administration et contre-indications
 - a) Importance de la voie d'administration
 - b) Contre-indications à la vaccination

Abréviations :

càd = c'est-à-dire

ex = exemple

VHB = virus de l'hépatite B

Ac = anticorps

Ag = antigènes

SI = système immunitaire

Ce qu'il faut retenir de ce cours (si il y a une question sur ce cours aux partiels) : les 6 grandes classes de vaccins, bien comprendre leurs principes, comment on fabrique les vaccins, bien différencier vaccins inactivés (la grippe) de vaccins vivants... Pas besoin de retenir les différents schémas vaccinaux ni le tableau de l'hépatite B (même s'il faudra bien les connaître un jour, ce n'est pas le but du cours).

I- Variabilité virale

A. Définitions

On a 2 grands types de **variants viraux** :

- « **génotypiques** » : différents les uns des autres dans la population humaine car ils viennent d'un transfert d'espèce, car ils ont des origines différentes. Variabilité vraiment au niveau de leur génome. (Par exemple le virus de l'hépatite B (VHB) : 8 génotypes ; le VIH : 2 types, nombreux sous-types.)
- « **phénotypiques** » : les variations sont acquises généralement en réponse à la pression du système immunitaire ou à la pression thérapeutique ou vaccinale. (Par ex VHB : mutant précore ; VIH : souche résistante aux anti-rétroviraux).

B. Evolution et acquisition des caractères de variance virale

Pour étudier cette diversité virale, on fait des **arbres phylogénétiques** : on compare les génomes entre eux et on établit un arbre généalogique de ces virus. Plus les séquences sont identiques, plus elles ont une origine commune proche.

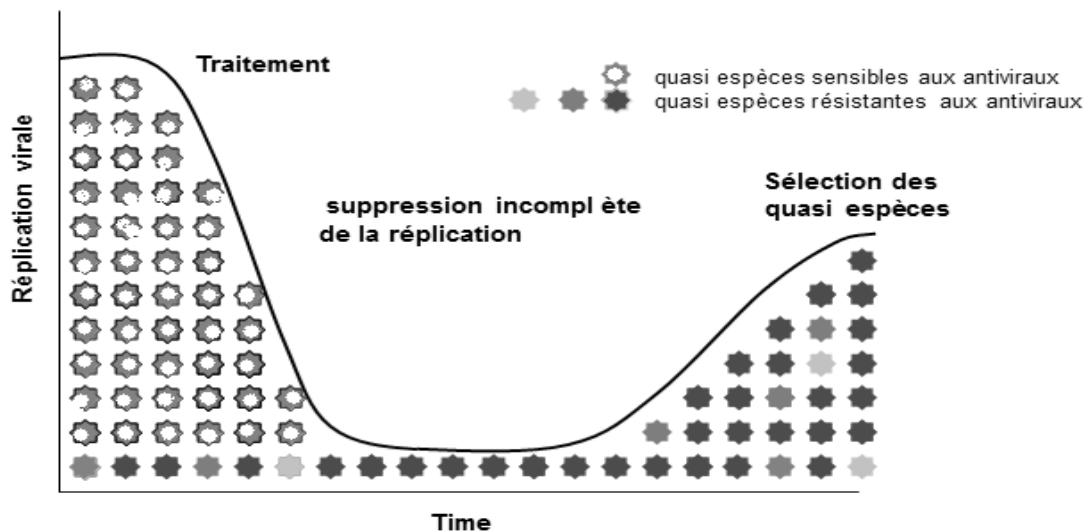
Mais il ne faut pas oublier :

- que ces virus ont une capacité de **recombinaison** énorme entre eux (ex : VIH, grippe).
- « **l'effet fondateur** » : c'est une souche virale qui arrive d'une population immunologiquement naïve et qui va avoir une diffusion maximale avec une certaine homogénéité. En fonction de notre origine géographique, sociale, professionnelle etc on appartient à un milieu, qui fait qu'on est plus ou moins sensible à la diffusion d'un virus : il va donc y avoir une organisation épidémiologique = c'est l'effet fondateur. Ex :
 - le VIH : dans les populations homosexuelles, c'est le VIH 1B qui est majoritairement présent alors que dans les populations africaines du Cameroun, c'est une diversité complètement différente.
 - Le virus de l'hépatite C en Egypte et en Afrique centrale.

Les **mutants résistants** : il y a des milliards de virus qui se répliquent toutes les 6-8h. On a accumulation de mutations et il existera toujours des virus qui ont au moins une mutation qui permet de résister à une drogue : ce sont des « **quasi espèces** » = des virus qui ont la capacité déjà de pouvoir naturellement résister au traitement.

Courbe : On met le traitement → on écrase toutes les souches sensibles. Le reste : ce sont les souches résistantes, certes moins répliquantes, qui vont réussir à prendre le dessus. Si arrêt du traitement : ce sont les souches sensibles qui reprennent le dessus.

Sélection des mutants résistants aux antiviraux



C. Exemples : variabilité virale et effet fondateur : HBV

Le VHB est un virus très ancien, extrêmement agressif, qui a une grande diversité génotypique liée au passage inter-espèces.

Lors d'une infection par le VHB, le virus va donner des mutants :

- **précoce** : le virus échappe ainsi à la pression immunitaire. /!\ on peut penser que notre patient est guéri alors qu'en réalité le virus a échappé et continue à détruire le foie. La mutation précoce est extrêmement fréquente en France : Les patients sont bien porteurs de l'Ag HBs dans leur plasma (=infectés par le VHB), et quand il y a l'Ag HBe (qui représente le core du virus) = virus extrêmement réplicatif. Pour échapper à la pression du système immunitaire (SI) qui attaque le core du virus, celui-ci va muter, changer ses protéines de core en faisant la « mutation précoce » → le virus va se dissimuler par rapport au SI et l'évolution à la fois clinique et biologique de la maladie est changée.
- qui échappent au **vaccin**
- qui échappent au **traitement** (les quasi espèces)
- qui échappent au **diagnostic**

Marqueur	Tolérance Immune	HBeAg+ hépatite B	porteur Inactif AG HBs	HBeAg- (Mutant Précoce)
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑
HBV DNA (copies/mL)	> 10 ⁵	> 10 ⁵	< 10 ³	> 10 ⁴
Histologie	Normal / r	Active	Normal	Active

« Par cœur pour les QCM ECN » :

- ◆ la **tolérance immune** : VHB envahit l'organisme, s'y multiplie+++ . On retrouve dans le plasma :
 - de l'Ag HBs
 - de l'Ag HBe, qui signe la présence des protéines du core dans le plasma
 - pas de réaction Ac contre ces Ag HBe.
 - enzymes (ALAT) normaux : car pas d'hépatite (car le virus se multiplie et finalement l'organisme ne réagit pas (tolérance))
 - le virus dans le plasma est extrêmement élevé
 - pas de réaction au niveau histologique : c'est la tolérance immunitaire.
- ◆ La phase suivante : l'**hépatite**, déclenchée par la réaction immune. Mais encore une réplication active = c'est la phase aigue de la réponse immunitaire.
- ◆ Au fil du temps, on va évoluer vers le « **porteur inactif** » = le système immunitaire a pris le dessus → meilleur contrôle de la réplication, on est « tranquilles », l'Ag HBe a disparu :
 - seul l'Ag HBs est retrouvé dans le plasma, les Ag HBe ont disparu.
 - les Ac sont apparus
 - normalisation des enzymes hépatiques
 - une réplication très basse.
- ◆ MAIS /!\ aux **mutants précoces** : au fur et à mesure du temps, le nouveau profil du core du virus va lui permettre d'échapper au système immunitaire et de reprendre sa réplication → redéclenche une réponse immunitaire et l'**hépatite**.

Moralité : Penser aux mutants précoces !! Sinon on passe à côté de l'hépatite qui a repris !

Le **vaccin est très efficace** mais il existe des mutants → possibilité pour le VHB d'échapper au vaccin (très rare, heureusement). *On les observe généralement quand on vaccine les nouveaux-nés de mères porteuses de l'Ag HBs. La vaccination ne prend pas car il y a des mutants au niveau de l'enveloppe de ces virus qui font que la vaccination est inefficace.*

Heureusement, les tests diagnostiques sont extrêmement vigilants mais des petites mutations au niveau de l'enveloppe du virus donnent un résultat de dépistage faussement négatif, lui permettant d'échapper au test diagnostique : il est négatif aux Ag HBs car l'Ag HBs a muté.

→ On est extrêmement vigilants avec les tests actuels : on contrôle que les tests de dépistage couvrent toutes les souches du VHB, y compris les mutants.

=> Conclusion sur le VHB : c'est l'exemple même de la diversité génotypique (avec toutes les souches de l'hépatite B, les sous-types etc.) + la pression phénotypique avec les mutants au traitement, aux vaccins, au système immunitaire, et au dépistage.

II- Les vaccins anti-viraux (+++)

Il y a **6 types différents** de vaccins utilisés en virologie :

1. Les **vaccins tués inactivés** (pas de complications)
2. Les **vaccins vivants atténués** (on injecte du virus VIVANT : il faut bien faire attention à ce qu'on fait => « c'est un peu de la dynamite même s'ils sont très efficaces. »)
3. Les **vaccins par sous-unités** (de plus en plus utilisés)
4. Les **vaccins recombinants et VLP** (= les dernières générations de vaccins, par exemple ceux pour le papilloma virus)
5. Les **vaccins à cycle unique ou des chimères de vaccins** (issus de la biologie moléculaire, très sophistiqués, par ex ceux contre la Dengue)
6. Les **vaccins à ADN ou ARN**

A. Principes

- injection d'un Ag (virus inactivé ou de moindre virulence) = 1er contact
- apparition d'Ac et de réponse cellulaire
- rappel, qui « rebooste » cette réponse immunitaire (généralement 1 mois puis 6 mois après, ça dépend du vaccin)

Le schéma de vaccination est fondamental pour son succès. Ex : si on fait 2 injections pour l'hépatite B → on couvre à 80%. 3 injections → 99%.

B. Nature, exemples

a) Les vaccins tués inactivés :

- ◆ correspondent aux vaccins contre :
 - la grippe ++ : quotidiens
 - la rage : moins utilisés
 - les poliovirus (poliomyélite) : très utilisés, dans des vaccins penta voire septavalents (on regroupe les vaccins entre eux pour minimiser le nombre d'injections)
 - l'hépatite A
- ◆ la **tolérance est bonne** car par définition le vaccin est inactivé : pas de possibilité de multiplication du virus
- ◆ mais immunité un peu moins bonne => faire **plusieurs injections**

Exemple :

Le vaccin trivalent pour la grippe :

Le virus de la grippe mute. On utilise la connaissance qu'on a acquise sur la séquence des souches dans l'hémisphère Sud (en Australie) à la saison

(l'hiver étant décalé entre les hémisphères) → Chaque année on change de vaccins si nécessaire, en sachant ce qu'il s'est passé en Australie : on prépare le vaccin pour qu'il soit adapté à l'épidémie attendue.

L'année dernière on avait des souches trivalentes : 2 génotypes A (la grippe banale épidémique) et un B (moins fréquent que le A). Cette année, la souche California est la même (le fameux H1N1) ; et on a changé les souches Victoria et Wisconsin (qui viennent d'Australie). Ce vaccin semble donner de très bons résultats.

Le prof n'a pas plus détaillé mais je vous mets la diapo :

les vaccins de la saison 2010- 2011

- A/California/7/2009 (H1N1), proche des **vaccins** grippaux pandémiques A(H1N1)2009
- A/Perth/16/2009 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

les vaccins de la saison 2012- 2013

- A/California/7/2009 (H1N1), identique
- A/Victoria/361/2011 (H3N2), nouvelle
- B/Wisconsin/1/2010, nouvelle

Indications :

La vaccination pour la grippe est recommandée pour :

- les professionnels de santé : car on est forcément en contact de manière privilégiée avec ces virus.
- tous les patients fragilisés : pathologie cardio-pulmonaire, rénale, et neurologique.
- Personnes âgées > 65ans.

Savoir qu'il faut compter une quinzaine de jours avant que l'immunité conférée par le vaccin protège vraiment les patients.

La persistance des Ac est assez légère : 6 à 9 mois chez les patients âgés >65ans : on recommande donc une vaccination annuelle.

b) Les vaccins vivants atténués :

→ Comment fait-on un vaccin vivant ?

On prend des œufs embryonnés et on injecte dans l'embryon du poulet des virus atténués. Puis on récolte l'embryon de poulet, on le broie, on purifie, on lyophilise, et on contrôle++. Pour ce type de vaccin, on exige DL50>1000 (=dose létale = dose pour laquelle 50% des animaux qu'on va infecter vont mourir). Maintenant on ne fait plus ces vaccins avec des animaux (fièvre jaune) mais avec des cellules (rougeole), avec

7/13

énormément de contrôles faits par l'AFSSAPS (extrêmement sérieux et précis).

- ◆ **Excellente immunité** : injection unique le plus souvent.

- ◆ **Contre-indications :**

chez la femme ENCEINTE. Or une femme de 15ans à 55ans est enceinte jusqu'à preuve du contraire ! Il faut TOUJOURS VERIFIER avant de vacciner une jeune fille (particulièrement pour la rubéole) qu'il y a un moyen de contraception efficace, aucun risque de grossesse (sinon : erreur médicale grave avec risque de rubéole congénitale).

- ◆ **Les risques :**

- réversion (le patient développe la maladie à la suite du vaccin)
- **remise en circulation des vaccins vivants** : ex avec le vaccin oral de la poliomyélite en Afrique : le vaccin s'est recombinaisonné et on a refait circuler des virus actifs pour la poliomyélite.

- ◆ **Exemples :**

- Vaccin de la **fièvre jaune** +++ (maladie redoutable) :
 - Extrêmement efficace : 10 jours après le vaccin, on est immunisé.
 - une seule injection ↔ probablement immunisation pour notre vie entière
 - Effets secondaires rares (mais à connaître) : troubles neurologiques + complications viscérales lors de pathologies thymiques (*opérations des thymomes formellement contre-indiquées car risque de faire une viscéralisation du vaccin = une sorte de fièvre jaune avec un taux de décès effroyable !*)
 - Contre-indications : immunodéprimés. Le VIH : quand le patient est bien contrôlé, sous traitement : on peut vacciner ; MAIS si VIH très immunodéprimé : risque d'avoir des dégâts (troubles neuro...)

=> FAIRE TRES ATTENTION AVEC CES VACCINS VIVANTS !!

- Vaccin de la **Rougeole** (maladie hautement contagieuse) : On a connu en France en 2008 une véritable flambée de rougeole. 3 vagues épidémiques avec un pic en 2011 où on a eu + de 15000 cas notifiés avec plusieurs décès en France. Les français ont fini par contaminer toute l'Europe => épidémie de rougeole. Actuellement, on observe une décroissance mais le virus continue à circuler ; on a réussi à reconstrôler la situation. Problème : la couverture est insuffisante dans la population : pour un vaccin quelconque, on ne se débarrassera pas du pathogène s'il n'y a pas >80% de la population qui est vaccinée ; mais pour un vaccin hautement circulant comme la rougeole il faut assurer >90-95% de couverture, on en est loin... Le ROR (= vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) est beaucoup plus sophistiqué (fait sur des cellules) que celui de la fièvre jaune (fait sur des œufs) => pas assez immunogène => il faut plusieurs injections pour vraiment avoir une défense : Schéma du ROR :

8/13

- 2 doses de vaccins pour toute personne de plus de 1 an et née après 1980
- une dose pour les enfants de 12 à 24 mois (9 mois quand ils sont

accueillis en collectivité). Puis 2ème dose dans le courant de la 2ème année

=> il faut qu'il y ait au moins 2 doses de vaccin pour que la couverture vaccinale soit suffisante.

=> utilité de ces vaccins +++ : si léger manque de couverture, maladie repart !

→ (Autres vaccins : **Varicelle...**)

c) Les vaccins sous-unités :

En France, on reconnaît une véritable flambée d'hépatite B. Vaccins sous-unités contre l'**hépatite B**++ :

◆ Génie génétique :

- On transfecte un gène du virus (généralement les gènes de l'enveloppe car c'est la partie la plus externe, celle qui donne des Ac neutralisants). Le gène codant est introduit dans un système cellulaire : une levure, cellule, ou bactérie qui va fabriquer de l'Ag de l'hépatite B. Ces Ag sont recombinés, les vaccins sont contrôlés et enfin utilisés = vaccins moléculaires. On a juste le fragment du virus qui nous intéresse.
- L'immunité qu'on a par fragment viral est inférieure à celle des personnes qui ont contracté l'hépatite B et qui s'en sont débarrassé (quand on vaccine avec des vaccins sophistiqués, l'immunogénicité ne vaut pas celle que l'on a quand on fait la maladie naturellement !)
- les anticorps vont diminuer au fil du temps avec rappels nécessaires, MAIS une fois qu'on est vacciné avec un bon schéma vaccinal → relativement protégé contre une infection chronique même si on contracte l'hépatite B.
- On a des non répondeurs vrais (ceux pour lesquels on n'arrive pas à faire monter les Ac)
- On a de rares cas d'affections démyélinisantes post-vaccination sans lien prouvé de causalité.

- Un gène codant est introduit dans une cellule, une bactérie ou une levure

• Baisse fréquente au fil du temps des anticorps HBs chez les répondeurs initiaux

- Après cette « transfection », le gène va utiliser le système cellulaire comme « usine » pour la synthèse d'antigènes.

• Rappels parfois nécessaires

• Ces anticorps peuvent encore protéger contre une infection chronique même s'ils sont indétectables

- Ces antigènes " recombinants " sont ensuite purifiés

• Non répondeurs vrai < 5%

- Puis conjugués - ou non - à une protéine porteuse

• Rares cas d'affections démyélinisantes post vaccination sans lien prouvé de causalité

- Enfin utilisés comme vaccins moléculaires

9/13

- ◆ Les vaccinations se font avant 13ans. Plus on vaccine jeune, moins on aura de problèmes. (on privilégie la vaccination des nourrissons)

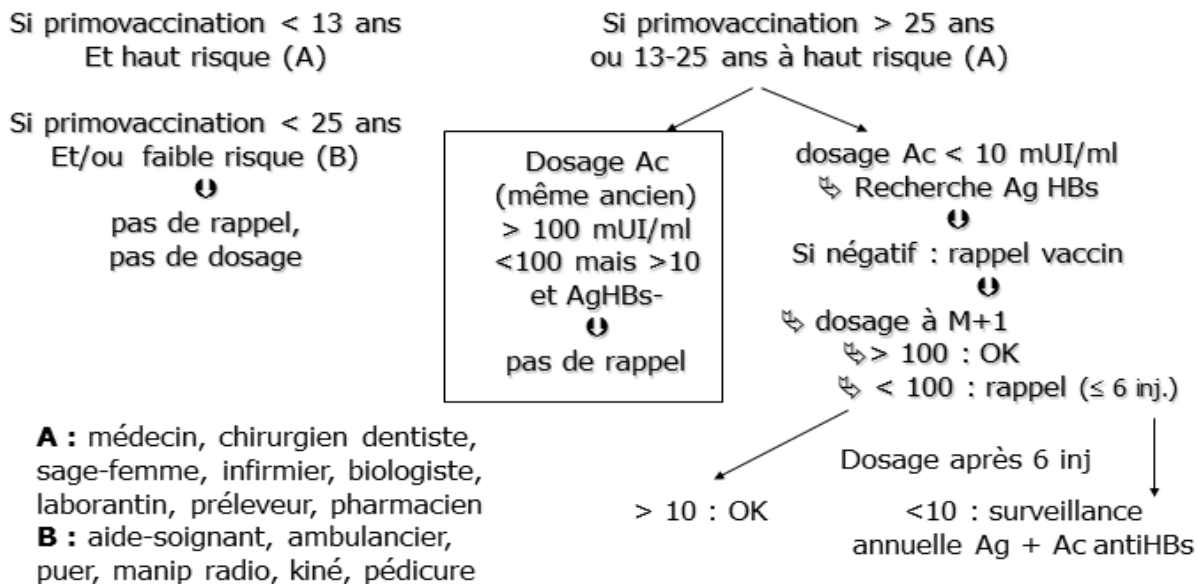
- ◆ **Schéma** unique en 3 injections de type 0-1-6 : 1ère injection, 2ème 1 mois plus tard, 3ème 6 mois plus tard (avec un intervalle de 5 à 12 mois entre la 2ème et la 3ème injection)

=> schéma qui marche très bien et qui nous couvre à 90-95% contre l'hépatite B.

Important : en tant que professionnel de santé, on va rencontrer beaucoup de patients qui sont porteurs chroniques de l'hépatite B et on a intérêt à être bien vacciné ! Recommandations :

Immunsation des professions de santé vis-à-vis de l'hépatite B

Arrêté du 6 mars 2007, JO du 1 mars 2007



- ➔ En primo-vaccination si on a été vacciné il y a **moins de 13ans et** qu'on est **à haut risque** (médecin, chirurgien dentiste, infirmier, biologiste etc) : **pas** de rappel, pas de dosage nécessaire.
- ➔ Si notre primo-vaccination date de **moins de 25ans et/ou faible risque** (auxiliaires de santé comme aide soignant, ambulancier...) : **pas** de rappel, pas de dosage nécessaire.
- ➔ Si on est un personnel **à haut risque** (médecin, chirurgien dentiste, infirmier, biologiste etc) et primo-vaccination date de **+ de 13ans** : **dosage d'Ac** :
 - soit élevés : rien à faire :).
 - soit faibles (Ac < 10mUI/mL (=le taux considéré comme protecteur)) : on recherche l'**Ag HBs** pour ne pas passer à côté d'une hépatite. Si négatif : rappel. *(si ça ne répond pas, au-delà de 6 injections on arrête, on considère qu'il n'est pas répondeur.)*

/!\ ce tableau est très pratique : bien s'y retrouver

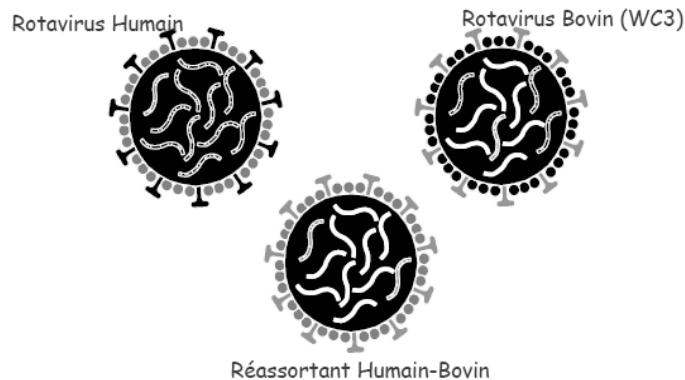
10/13

d) Les vaccins par vecteur recombinant et VLP

*ex de **vaccins anti rotavirus** (qui donne en pédiatrie des gastro entérites

très sévères) :

- ◆ vaccin **Rotatek** (vaccin par vecteur recombinant). Par génie génétique, on a croisé un rotavirus de bovin avec le rotavirus humain pour en faire un rotavirus humanobovin qui n'est plus pathogène (ne se réplique pas). Se prend par voie orale et correspond à tous les différents génotypes de rotavirus qu'on peut envisager => excellente immunité mais cher ! => en France pour l'instant il n'est pas recommandé.



18

- ◆ (le **Rotarix** (le GSK) qui lui, est un virus vivant atténué sur culture cellulaire.)

On a décidé en France qu'on ne vaccinait pas pour le rotavirus.

***vaccin contre le papillomavirus** (vaccin par vecteur recombinant) :

- ◆ Le papillomavirus :
 - est la plus fréquente des IST.
 - + de 100 types différents dont 2 particulièrement inquiétants : le **16** et le **18** (dont on se débarrasse le plus souvent, mais qui peut venir coloniser les cellules du col utérin, s'y installer et donner un **cancer du col de l'utérus**). Vaccin contre ces génotypes 16 et 18 = prévention future contre le cancer de l'utérus.
 - responsable des **condylomes acuminés**

- ◆ Prévalence du cancer du col de l'utérus : pas si fréquent, mais très grave.
- ◆ Le vaccin créé est encore un autre type de vaccin, qu'on appelle un **VLP** (=virus like particles)= particules virales. Si on fait synthétiser les protéines L1 de surface et L2 internes des papillomavirus pour les génotypes 6 et 11 (condylomes acuminés) ; et 16 et 18 (cancer du col de l'utérus) par génie génétique dans un système cellulaire, elles ont tendance à s'auto-aggréger → forment des particules bien immunogènes

11/13

- ◆ qui vont remplacer le virus = le « **like particle** » mais ce n'est pas un virus. Simplement des protéines qui vont induire une production de hauts titres d'Ac neutralisants => vaccins **bien efficaces**.

- **Avantage** : on ne manipule pas d'ADN, mais que des protéines → pas de risque d'envoyer de l'ADN de 16 ou 18 avec le vaccin contre le papillomavirus 16 ou 18 dans les cellules, ce qui risquerait à terme de déclencher une oncogénèse.
- **Inconvénient** : coût du vaccin (145€) (remboursé à 65%). Or plus on est de classe sociale défavorisée, plus on est à risque pour le cancer de l'utérus. :(
- **2 spécialités** :
 - **GARDASIL ++** : essentiellement recommandé en France car il couvre le cancer du col (génotypes 16 et 18), mais également les condylomes (6 et 11). Schéma (« on va pas détailler ») : 3 injections : dès l'âge de 9-11ans. Idéalement, il faudrait également vacciner les garçons (qui peuvent aussi être porteurs avec des cas très rares de cancérisation de la verge). Mais extrêmement coûteux.
 - **(CERVARIX)**

e) Les nouveaux vecteurs : vaccins à cycle unique et vaccins chimère :

(ceux qu'on utilisera plus tard, biotechnologie du futur)

- ◆ **Vaccin à cycle unique** : le **Replivax** (utilisé typiquement aux Etats-Unis contre le West Nile virus) : Construction de virus artificiels :
 - On a pris le core du virus de la fièvre jaune (17D) et on a transfecté le TBE (=une maladie à tique) ou d'autres virus « cousins » du virus 17D.
 - On délète le gène du core → le virus ne pourra plus être productif : il pourra avoir UN cycle de réplication mais pas de virus produit, on aura des particules virales inactives.
 - L'**immunogénicité** est **bonne**. (« virus à moitié vivant, à moitié inactivé »)
- ◆ **Vaccins chimère** : **Chimerivax** (en France contre la Dengue, maladie en pleine explosion) : La Dengue a 4 génotypes. C'est un peu pareil que Replivax, mais cette fois-ci on a créé un virus chimère = c'est un virus répliatif.
On a pris le virus de la fièvre jaune, on a démoli les protéines d'enveloppe et on l'a remplacée avec de l'enveloppe des 4 génotypes de la Dengue : 1, 2, 3 et 4 → un virus chimérique, qui va se répliquer mais qui n'est pas pathogène. Contrairement au Replivax, on a des virions et pas des morceaux d'Ag vides, mais il faut être sûr que :
 - _ils ne sont pas pathogènes
 - _les moustiques ne vont pas les diffuser
 - _ça ne va pas se recombinaison avec d'autres virus
 => un peu **plus dangereux** que les virus Replivax mais **plus immunogènes**.

f) Les vaccins à ADN ou ARN :

Grand espoir : à la place de faire de la transfection etc, on met l'ADN directement dans le muscle, et on se disait que la cellule musculaire avec l'ADN dedans allait coder pour des protéines virales ou autre puis donner une réponse immune → extrêmement décevant.

Actuellement : ++ les constructions plus complexes de virus comme le Replivax ou le Chimerivax.

C. Voie d'administration et contre-indications

a) Importance de la voie d'administration

- Vaccin intradermique : il faut vraiment bien les faire (c'est loin d'être évident, surtout si la peau est un peu dure) beaucoup de ces vaccins se font maintenant en intramusculaire.
On cherche à développer :
- la voie intranasale pour la grippe (apparition d'une immunité locale)
- la voie rectale pour certaines IST.
- des aérosols

b) Contre-indications à la vaccination :

rarissimes

- vaccins vivants :
 - la **rubéole**
 - la **fièvre jaune**
 - la **varicelle**
 - le **ROR**

= Contre-indications MAJEURES pendant la GROSSESSE /!\ :

(TOUJOURS bien s'assurer qu'il n'y a aucun risque de grossesse (l'âge ne le permet pas, la contraception est bien assurée..))

Les rares contre-indications :

- **Allergie grave à l'oeuf** : « rarissime »
- **maladies bénignes, fièvre** : retarder la vaccination, en respectant les délais à 1-3jours près pour être en bonne harmonie avec les recommandations.
- Chez les **immunodéprimés profonds** : éviter les vaccins vivants
- Attention à ce que le patient n'ait pas reçu des **Ig** (qui contrarieraient l'action immunogène) ou une **transfusion sanguine**, si c'est le cas : vacciner après un délai.