



**UMFT**

Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

**EMILIAN DAMIAN POPOVICI  
MARIANA ANGHEL**

**LUMINIȚA MIRELA BĂDIȚOIU  
SORINA MARIA DENISA LAITIN**

# **ÉPIDÉMIOLOGIE PRATIQUE à l'usage des étudiants et des internes**

**II<sup>ème</sup> Edition, révisée et augmentée**

**Editions "Victor Babeș"  
Timișoara 2019**



**Collection:  
Manuale**

**Editura „Victor Babeș”**  
**Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara**  
**Tel./ Fax 0256 495 210**  
**e-mail: evb@umft.ro**  
**www.umft.ro/editura**

**Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru**  
**Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc**

**Colecția: MANUALE**  
**Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia**  
**Rerefent științific: Prof. univ. dr. Andrei Anghel**

**ISBN: 978-606-786-136-5**

**© 2019 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.**  
**Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport,**  
**fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa**  
**conform legilor în vigoare.**

**Traducere în limba franceză: GEORGETA GHEJU**  
**Corectură: MIHAELA MUNTEANU-SISERMAN**

## AVANT-PROPOS

L'étude de l'épidémiologie est essentielle pour comprendre tous les phénomènes qui déterminent l'état de santé de la population. Dans ce contexte, l'épidémiologie utilise une combinaison de méthodes de recherche qui sont appliquées dans le domaine de la santé publique, de la médecine clinique, dans l'évaluation des services de santé, en sociologie, etc. Dans ces domaines, l'épidémiologie identifie les facteurs qui peuvent avoir une influence sur la santé humaine et qui peuvent appartenir à des catégories très diverses - facteurs biologiques, cliniques, du milieu environnemental, social ou mental. Parallèlement à l'enquête et à l'identification des facteurs déclencheurs, l'épidémiologie cherche et propose des méthodes d'intervention médicale très efficaces, pour prévenir ou neutraliser l'action de ces facteurs.

Dans le livre „*Epidémiologie pratique à l'usage des étudiants et des internes*” sont présentés et illustrés, d'une manière synthétique et cohérente, des aspects pratiques de l'épidémiologie clinique tels que l'enquête épidémiologique, l'immunoprophylaxie (active et passive), la décontamination et la stérilisation. À remarquer la parfaite intégration des procédures présentées dans la pratique médicale moderne, ce qui permet une meilleure compréhension au futur diplômé et une adaptation plus facile à la rigueur des règles de la sécurité sanitaire. Dans ce contexte, le présent travail est particulièrement actuel, pour comprendre la nécessité du processus de vaccination.

Le livre „*Epidémiologie pratique à l'usage des étudiants et des internes*” s'adresse en principe aux étudiants et aux internes de la Faculté de Médecine, faisant partie de l'étude de cette discipline nommée épidémiologie. Le livre est à la fois très utile par le vaste horizon qu'il ouvre vers une étude multidisciplinaire dans le domaine médical. Les bénéficiaires peuvent être aussi tous ceux qui se préparent ou travaillent déjà dans le domaine de l'épidémiologie, de la santé publique ou dans l'étude des facteurs qui peuvent affecter la santé humaine.

**Professeur des Universités  
Andrei ANGHEL**

## TABLE DES MATIÈRES

Immunoprophylaxie des maladies infectieuses.....	5
Définitions.....	5
Immunoprophylaxie active.....	5
Classification des vaccins.....	6
Principes de vaccination.....	10
Contre-indications de la vaccination.....	11
Réactions adverses après-vaccination.....	13
Efficacité de la vaccination.....	14
Vaccins inclus dans le programme national d'immunisation.....	17
1. Vaccin antituberculeux.....	17
2. Vaccin antipoliomyélitique.....	20
3. Vaccin antidiphtérique.....	24
4. Vaccin contre la coqueluche.....	27
5. Vaccin antitétanique simple.....	28
6. Vaccin anti- <i>Haemophilus influenzae type B</i> .....	31
7. Vaccin contre la rougeole.....	33
8. Vaccin contre la rubéole.....	36
9. Vaccin antiourlien.....	38
10. Vaccin contre la hépatite B.....	40
11. Vaccin contre le pneumocoque.....	45
Vaccins utilisés en cas de risque épidémiologique.....	47
1. Vaccin contre la grippe.....	47
Immunisation passive.....	51
Sérums spécifiques (antitoxines).....	51
Immunoglobulines totales.....	53
Immunoglobulines spécifiques.....	54
Enquête épidémiologique.....	56
Enquête épidémiologique individuelle.....	57
Enquête épidémiologique du foyer (collective / définitive).....	59
Décontamination/ stérilisation.....	63
Définitions.....	63
Décontamination par des moyens mécaniques - le nettoyage.....	63
Décontamination par des moyens physiques.....	67
Décontamination par des moyens chimiques.....	67
Classes des substances de décontamination.....	72
Stérilisation.....	78
Prélèvement, transport et conservation des produits biologiques.....	84
Notions d'épidémiologie descriptive et analytique.....	96
Surveillance épidémiologique, prévention et surveillance médicale.....	109
Prévention des infections associées aux soins médicaux.....	119
Bibliographie.....	132

## IMMUNOPROPHYLAXIE DES MALADIES INFECTIEUSES

### DÉFINITIONS

L'immunisation représente le processus d'induction active ou d'attribution pour une période temporaire de l'immunité, par l'administration de différents produits immunobiologiques. Cette immunisation peut être:

**1. Active** - ce qui détermine l'induction de la production d'anticorps propres à l'organisme, par l'administration d'un vaccin ou d'anatoxine, en comparaison avec l'immunisation

**2. Passive** - ce qui confère temporairement de l'immunité par l'administration d'anticorps préformés, sous forme d'immunoglobulines totales, spécifiques ou des sérums spécifiques.

Les termes d'immunisation et vaccination n'ont pas la même signification. L'immunisation décrit un processus qui confère de l'immunité avec de production d'anticorps alors que la vaccination se rapporte strictement à l'administration d'un vaccin ou d'anatoxine. Par conséquent, la vaccination ne garantit pas l'immunisation.

### IMMUNOPROPHYLAXIE ACTIVE

Cela représente l'introduction dans l'organisme humain de certains antigènes les moins toxiques et les moins virulents, afin de stimuler l'organisme à une réponse immune pareille à celle produite naturellement.

L'immunisation active assure en général, une bonne immunité et à long terme, d'habitude des années (Ex: après une vaccination tétanique, la protection dure 10 ans environ). Il existe pourtant des exceptions, comme par exemple, le vaccin contre la grippe qui, vu les spécificités de l'agent viral, doit être répété chaque année.

L'immunité post-vaccinale s'installe deux semaines après, durée nécessaire pour la production d'anticorps spécifiques à titre protecteur. En cas de risque immédiat, pendant cet intervalle de temps où l'organisme n'est pas suffisamment protégé, il faudrait administrer des agents d'immunisation passive - des immunoglobulines ou des sérums spécifiques.

## CLASSIFICATION DES VACCINS

Dans la pratique courante, il y a de multiples classifications des produits de vaccination. On en mentionne ci-dessous les plus connus :

### A. En fonction de la nature de l'antigène:

**1. Vaccins antiviraux** - par exemple, le vaccin contre la grippe, la rougeole, la rubéole, antipoliomyélitique, le vaccin contre l'hépatite virale A/B ou contre la rage;

**2. Vaccins antibactériens** - tels le vaccin antituberculeux (BCG), contre la diphtérie, le vaccin antitétanique, contre la typhoïde, contre le pneumocoque;

**3. Vaccins contre les mycoses**- utilisés moins souvent que les deux premières catégories (par exemple, le vaccin contre la candidose);

**4. Vaccins anti-protazoaires** - tels les vaccins contre la malaria avec des antigènes sporozoaires, mérozoitiques ou gamétoctaires, dont l'efficacité est limitée. Au niveau mondial, on fait des efforts pour rendre plus efficaces tous ces vaccins, par la préparation de produits plurivalents qui aient une action efficace dans toutes les phases évolutives de l'agent parasitaire.

### B. En fonction du nombre d'éléments antigéniques:

**1. Vaccins monovalents** - où l'antigène provient d'une seule espèce microbienne - par exemple, le BCG qui contient seulement des souches de *Mycobacterium tuberculosis bovis*;

**2. Vaccins complexes** - qui contiennent plusieurs types de souches d'une même espèce, tels le vaccin contre la grippe (avec deux souches du virus grippal A et une ou deux du type B) ou celui antipoliomyélitique (avec des souches du type 1 et 3 du virus poliomyélitique);

**3. Vaccins associés** - où l'on combine plusieurs antigènes qui proviennent des espèces différentes afin de simplifier la procédure de vaccination. En Roumanie, à l'heure actuelle, il existe:

- des vaccins **bivalents**: diphtérie-tétanos à usage adulte (dT);

- des **trivalents**: diphtérie-tétanos- coqueluche (DTPa); contre la rougeole, rubéole et les oreillons (ROR);

- des **tétravalents**: DTPa + vaccin antipolio inactivé (Tetraxim-Sanofi Pasteur);

- des **pentavalents**: DTPa + vaccin antipolio inactivé + anti- *Haemophilus influenzae type B* (Pentaxim-Sanofi Pasteur);

- et des **hexavalents**: on ajoute aux cinq composants antérieurs l'AgHBs ADN recombiné (Infanrix Hexa - GlaxoSmithKline/Hexacima-Sanofi Pasteur).

### **C. Selon la manière de préparer le vaccin:**

**1. Vaccins à corpuscules vivants, atténués ou fortement atténués** - ils contiennent des micro-organismes vivants ayant une faible virulence due au passage répété par des milieux de culture appropriés, par des hôtes d'animaux ou bien par des mutations génétiques. Ce type de vaccins assure une protection prolongée, pareille à celle naturelle d'après-infection, mais ils pourraient générer aussi de multiples réactions post-vaccination parfois très sévères. De cette catégorie font partie le BCG et la majorité des vaccins antiviraux - antipoliomyélitique à base de souches vivantes, contre la rougeole, la rubéole. A cause de leur fort caractère réactogène, ces vaccins ne sont pas indiqués chez les personnes avec des immunosuppressions de diverses étiologies. De même, leur risque tératogène entraîne leur élimination de la liste de vaccinations chez les femmes enceintes.

**2. Vaccins à corpuscules inactivés** - ils contiennent des particules entières bactériennes/virales inactivées (mortes) par la chaleur ou le formol. L'immunité après-vaccination est plus faible que celle conférée par les produits précédents, mais les réactions adverses sont, elles aussi beaucoup plus diminuées. On y retrouve les vaccins contre la coqueluche, l'hépatite A ou le vaccin antipoliomyélitique inactivé.

**3. Anatoxines bactériennes** - ce sont des produits obtenus d'exotoxines des micro-organismes par la neutralisation de la toxigénèse, mais conservant la capacité immunogène. L'anatoxine initiale, obtenue en premier est rendue plus efficace par la purification et l'adsorption sur un support minéral, d'où l'apparition de l'anatoxine purifiée. Les plus utilisées anatoxines sont celle tétanique - ATPA et celle diphtérique - ADPA.

**4. Vaccins sous-unitaires, avec des fragments antigéniques** - contenant un antigène ou une fraction antigénique qui vise en principe la production d'anticorps. L'élimination des différents composants protéiques cellulaires, des acides nucléiques sans importance majeure pour l'immunogénicité détermine une diminution importante des réactions adverses. On utilise souvent les vaccins contre la grippe, avec des antigènes de surface tels que l'hémagglutinine et la neuraminidase (Influvac-Solvay Pharmaceuticals, Fluarix-GlaxoSmithKline) ou ceux à base de fragments et de virion (Vaxigrip-Sanofi Pasteur). On utilise aussi des vaccins obtenus par recombinaison moléculaire, comme par exemple, celui contre l'hépatite B de 2<sup>e</sup> génération (Engerix B-GlaxoSmithKline; Euvax B-Sanofi Pasteur; Recombivax HB-Merck&Co) ou de 3<sup>e</sup> génération, qui contient l'AgHBs ADN recombiné.

**5. Vaccins anti-idiotypes**- leur forme est similaire à celle du déterminant antigénique initial. Ces produits ont été appliqués sur différents échantillons épidémiologiques afin d'obtenir un vaccin anti-VIH<sub>1</sub>. Ce sont les possibles vaccins avec des protéines de surface - anti-idiotypic gp 120 ou les vaccins

anti-idiotype CD4.[1] Dans le domaine de l'infection VIH/SIDA, les recherches sur les vaccins rencontrent de multiples problèmes déontologiques, éthiques et sociaux. Même si de nos jours la manifestation du processus épidémiologique de l'infection VIH/ SIDA est influencée par le traitement antirétroviral, à l'avenir, on espère avoir des produits de vaccination efficaces.

**6.Vaccins avec des mutations stables** - ils suscitent une réponse immunitaire protectrice en cas de maladies où l'immunité à médiation cellulaire est très importante. Bien que ces vaccins soient en phase d'évaluation/application, ils ont montré leur supériorité par rapport à d'autres vaccins classiques, moins immunogènes et beaucoup plus réactogènes. C'est le vaccin contre la typhoïde avec des mutations stables, mais il existe aussi la possibilité d'en trouver d'autres contre la dysentérie, le choléra, la malaria ou l'anti-rotavirus.

**7.Vaccins ADN** - sont encore en phase d'étude et visent à stimuler l'immunité cellulaire par l'induction d'ADN étranger dans un génome d'une cellule hôte.[1] Ces vaccins déterminent une réponse immunitaire cellulaire en comparaison avec la majorité des vaccins qui visent l'immunité humorale. Ce type de produit de vaccination est un grand espoir pour la prophylaxie efficace en cas d'hépatite virale avec le VHC ou dans la pathologie causée par des virus avec une grande variabilité antigénique (le virus contre la grippe ou le VIH). Bien qu'avantageux par le fait d'éviter le contact de l'organisme humain avec une souche vivante, ces vaccins ont de possibles risques oncogènes par l'induction d'ADN dans les chromosomes de la cellule hôte ou par l'inhibition de gènes suppresseurs des tumeurs.[2]

## **D. Du point de vue de l'obligation de faire la vaccination:**

**1.Vaccins obligatoires** - sont administrés à la population entière conformément au Calendrier de vaccination mis à jour périodiquement, dans le cadre des Programmes Nationaux d'Immunisations. Ceux-ci peuvent varier d'un pays à l'autre en fonction de la situation épidémiologique, de la zone géographique et des ressources matérielles du système sanitaire. Ces derniers temps, on a essayé de s'harmoniser surtout au niveau européen, conformément aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé.

En Roumanie, le **Programme National d'Immunisation 2019** comprend les vaccinations obligatoires suivantes:

- contre la tuberculose avec un vaccin vivant atténué BCG;
- contre la poliomyélite avec un vaccin inactivé VPI;
- contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche avec le DTP acellulaire pour le produit hexavalent (DTPa-VPI-Hib-AgHBs

ADN recombiné) ou tétravalent (DTPa-VPI) suivi de dTpa à partir de 14 ans;

- à la fois le vaccin anti-*Haemophilus influenzae type B* et les deux vaccins précédents, pour le produit hexavalent (DTPa-VPI-Hib-AgHBs ADN recombiné);
- contre l'hépatite B avec l'AgHBs ADN recombiné (un vaccin mono- ou hexavalent);
- contre la rougeole, rubéole et les oreillons - un trivalent avec des souches vivantes atténuées ROR;
- le vaccin pneumococcique conjugué.

**Tableau I - Calendrier national de vaccination en Roumanie – Année 2019 - en vigueur [3]**

Age recommandé	Vaccin	Observations
Premières 24 heures	HEP B	En maternité
2-7 jours	BCG	En maternité
2 mois	DTPa-VPI-Hib-HEP B* Vaccin pneumococcique conjugué	Médecin traitant
4 mois	DTPa-VPI-Hib-HEP B* Vaccin pneumococcique conjugué	Médecin traitant
11 mois	DTPa-VPI-Hib-HEP B* Vaccin pneumococcique conjugué	Médecin traitant
12 mois	ROR	Médecin traitant
5 ans	ROR	Médecin traitant
6 ans	DTPa-VPI	Médecin traitant
14 ans	dTpa	Médecin traitant

\* vaccin hexavalent

**2. Vaccins effectués en cas de fort risque épidémiologique** - sont indiqués aux touristes qui visitent des zones endémiques, en cas de catastrophes naturelles, inondations, tremblements de terre, en cas de guerres, ayant comme résultat la destruction de la vie sociale, ou dans d'autres situations à risque épidémique majeur. Dans cette catégorie on inclut la vaccination contre l'hépatite A, la typhoïde, le vaccin anti-méningococcique, anti-amaril, etc. En 2005, on a rapporté quelques foyers de rougeole chez les enfants qui habitaient dans les camps de survivants de la région d'Aceh, après le tsunami qui avait détruit les bords de l'Océan Indien. Dans ces conditions, l'Organisation Mondiale de la Santé a organisé une campagne de vaccination contre la rougeole, pour arrêter une possible épidémie.[4]

**3. Vaccins effectués en cas de risque individuel élevé** - visent les personnes qui peuvent contracter plus souvent une maladie infectieuse ou qui peuvent

développer des formes cliniques plus sévères, à cause des facteurs de risque personnel. En voilà les principaux facteurs:

- De nature professionnelle - le personnel médical doit se vacciner contre l'hépatite B mais aussi contre la grippe ou la rubéole. Les enseignants, les fonctionnaires et les autres catégories sociales qui déroulent une activité sociale importante peuvent se vacciner contre la grippe; les diplomates ou les militaires seront soumis au processus d'immunisation supplémentaire en fonction du potentiel épidémique de leur mission;
- Après l'âge de 65 ans, il est recommandé à toutes les personnes de se faire vacciner contre la grippe et le pneumocoque, en vue de réduire les possibles complications ou le décès après-infection;
- La pathologie préexistante (maladies chroniques, affections hématologiques malignes, pathologie oncologique, immunosuppression) interfère avec la pratique de l'immunoprophylaxie active. Ainsi, pour les maladies de broncho-pneumopathie obstructive chronique, il est recommandé de se faire vacciner contre le pneumocoque et la grippe, mais l'immunodépression détermine le remplacement des vaccins vivants par des produits inactivés/sous-unitaires et l'administration du vaccin antipneumococcique, contre la varicelle ou l'anti-*Haemophilus influenzae type B*.

## PRINCIPES DE VACCINATION

Dans le déroulement d'une action de vaccination il faudrait respecter les principes suivants:

1. On va protéger le groupe d'âge le plus réceptif ou exposé au plus grand risque de développer une maladie avec des formes cliniques sévères. De telle manière, la vaccination avec le composant pertussis se faisait à partir de l'âge de 2 mois, vu que les anticorps anti-pertussis maternels n'étaient pas protecteurs pour le bébé.

2. On a aussi en vue les maladies infectieuses de saison, par l'organisation de campagnes de vaccination avant le début de la saison épidémique. Par exemple, la vaccination contre la grippe se faisait en octobre ou novembre, avant une possible épidémie d'hiver ou de printemps (dans les régions à un climat tempéré).

3. Il faudrait respecter les schémas d'immunisation fixés pour chaque vaccination. On aura ainsi en vue l'âge minimum de vaccination, la voie d'administration propre à chaque produit, le nombre et la quantité de doses, le rythme des rappels mais aussi les périodes de temps nécessaires entre les diverses immunisations. Par exemple, entre deux vaccinations avec

des vaccins vivants il est recommandé de faire une pause de minimum 30 jours, tandis que pour les vaccins inactivés ou avec des fragments antigéniques, on ne fait pas de pause.

4. Il faudrait respecter les indications et contre-indications définitives ou temporaires.

5. Avant de commencer une campagne de vaccination, il est nécessaire d'assurer: la base matérielle représentée par les différents produits biologiques, les instruments médicaux nécessaires et les conditions obligatoires de conservation pendant le transport ainsi que le stockage de produits de vaccination (en vue d'assurer une température constante de 4-8°C qui est monitorisée sous forme de graphique de température).

6. Le personnel médical devrait être informé en ce qui concerne la technique correcte de vaccination, les indications, les contre-indications et les possibles réactions adverses après-vaccination.

7. Il est très important d'avoir une évidence claire des immunisations. On va les noter dans la fiche individuelle du patient, dans le registre spécial de vaccinations mais aussi dans le carnet de vaccinations. Les nouveaux-nés reçoivent en maternité ce carnet où l'on aura noté toutes les immunisations de la période d'enfance jusqu'à 14 ans inclus. Pour les adolescents, adultes ou les personnes étrangères, on délivre des certificats de vaccination. On va y retrouver: le nom commercial du produit, la compagnie productrice, la série et le numéro du lot, la date d'administration, ainsi que la date de péremption, la quantité de la dose, le nombre de rappels, la voie d'administration, la signature du personnel médical responsable pour la vaccination et au cas échéant, des remarques liées à des possibles réactions adverses. Dès l'année 2011, les médecins de Roumanie sont obligés de rapporter en ligne les données concernant les vaccinations effectuées (obligatoires ou facultatives), dans le Registre National Electronique de Vaccinations (<https://www.renv.ro/renv/login.php>).

8. Les non-vaccinés devraient être identifiés et vaccinés le plus vite possible.

9. En cas d'événements majeurs, on va faire appel au Système de surveillance des réactions adverses post-vaccination indésirables.

## **CONTRE-INDICATIONS DE LA VACCINATION**

Pour prévenir les réactions post-vaccinales et pour éviter les immunisations inefficaces, il est obligatoire de connaître et de respecter les contre-indications de chaque vaccination. En voilà les plus connues:

**1. Contre-indications définitives** - leur existence oblige à renoncer définitivement à l'administration du vaccin. Dans cette catégorie, on énumère :

- Les antécédents personnels anaphylactiques par rapport à un vaccin ou à des éléments de sa composition, comme par exemple l'anaphylaxie à la protéine d'oeuf, ce qui impose le renoncement aux vaccins préparés sur des embryons de poule (le vaccin contre la grippe, la rougeole);
- Les vaccins vivants atténués ne peuvent pas être administrés chez les femmes enceintes ni chez les patients avec des immunodépressions d'origine congénitale, acquises ou iatrogènes. Ayant en vue ces aspects, la vaccination se fera avec des produits inactivés ou avec des fragments antigéniques;
- Le rappel avec le DTP cellulaire/acellulaire est contre-indiqué chez les enfants qui ont fait une encéphalopathie les 7 premiers jours après une vaccination à un composant pertussis. Les bébés ayant une pathologie neurologique doivent être rigoureusement surveillés, mais les risques après l'administration de DTPa sont réduits.

**2. Contre-indications temporaires** - font reporter la vaccination pendant toute la durée de manifestation d'un certain état pathologique. Après le rétablissement, l'enfant doit être vacciné conformément à son âge et au schéma de vaccination existant. Ces contre-indications sont en réalité:

- Les maladies aiguës avec évolution modérée ou sévère, avec de la fièvre ou non, jusqu'à la disparition de l'état pathologique;
- Les états fébriles supérieurs à 37,5°C;
- L'administration de produits sanguins ou immunoglobulines impose une pause de vaccination de 2 semaines avant et 3 mois après-administration;
- Le traitement immunosuppresseur, chimio- et/ou radiothérapique, la corticothérapie systémique (avec des doses au moins de 2 mg/kg/jour, pendant 2 semaines) font ajourner les immunisations avec des antigènes vivants durant toute la période du traitement et encore 3 mois après sa fin.[2]

**3. Précautions** - sont liées en particulier à l'administration de produits à un composant pertussis (DTPc/DTPa) si après l'administration d'une dose antérieure, ont apparu:

- l'hyperpyrexie  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ;
- le pleur fort et prolongé plus de 3 h dans les 48 heures après la

dose;

- l'état hypoton-hyporéactif dans les 48 heures;
- les convulsions fébriles/non-fébriles dans les 3 premiers jours après-vaccination.

Dans les situations ci-dessus mentionnées, la vaccination est indiquée seulement si les bénéfices sont plus importants que les risques impliqués.

### **Il n'y a pas de contre-indications de vaccination en cas de:**

- réactions locales légères ou modérées;
- infections respiratoires légères avec un état non-fébrile;
- maladies diarrhéiques légères ou modérées;
- traitement antibiotique;
- convalescence après-maladies aiguës;
- antécédents familiaux post-vaccinaux sévères;
- prématurité (le BCG est reporté pour 2 mois, et pour les autres, les doses et le schéma d'administration sont similaires à ceux utilisés chez les nouveaux-nés à terme);
  - alimentation naturelle du bébé (seulement pour le vaccin oral antipolio il est nécessaire une pause de 3 heures avant- et après-administration);
  - antécédents allergiques à la pénicilline ou d'autres allergies non-spécifiques;
  - contact avec une personne enceinte (les enfants dont la mère est enceinte seront immunisés conformément au schéma habituel).

## **RÉACTIONS ADVERSES POST-VACCINALES**

On considère comme **réaction adverse post-vaccinale** un accident médical survenu 1 mois au plus tard après-vaccination qui peut être ou non causé par le vaccin ou la vaccination.[5] Concernant le BCG, certaines réactions adverses peuvent se manifester même après 12-16 mois du moment de la vaccination.

La tolérance de la population envers les effets secondaires est minimale, vu que la vaccination vise des personnes saines et le plus souvent elle est obligatoire.

Les réactions adverses suivantes se déclarent par téléphone chez l'épidémiologiste, dans les premières 24 heures:

- 1. Réactions locales sévères** - lymphangite, lymphadénite, abcès post-vaccinal (en particulier après le BCG), érythème/tuméfaction étendus jusqu'à l'articulation voisine ou avec une durée de plus de 3 jours, fait qui nécessite l'hospitalisation;

2. **Réactions du Système Nerveux Central** - paralysies aiguës (syndrome du neurone moteur périphérique) suite à une vaccination antipolio; syndrome Guillain-Barré; encéphalopathies; encéphalites; méningites; convulsions fébriles/non-fébriles;
3. **Autres effets secondaires sévères** qui nécessitent l'hospitalisation (réactions anaphylactiques, syndrome du choc toxique, collapsus, hyperpyrexie, arthralgies, myalgies très fortes avec altération grave de la santé) ou qui pourraient mener au décès de la personne vaccinée.

En fonction de leur cause, les réactions adverses post-vaccinales peuvent être classifiées de façon suivante:

1. **Réactions induites par le vaccin** - sont représentées par certaines réactions particulières concernant un produit vaccinal et qui ne se manifesteraient pas en l'absence de la vaccination;

2. **Réactions plus fortes dues au vaccin** - peuvent apparaître dans d'autres situations chez des personnes susceptibles d'en avoir, mais ces réactions sont plus fortes suite à la vaccination;

3. **Réactions par coïncidence** - auraient apparu même si la personne n'avait pas été vaccinée, sans en avoir une relation de causalité avec le produit d'immunisation;

4. **Réactions associées au Programme de vaccination** - dues à des vices de fabrication, erreurs de manipulation ou administration, déficiences dans la conservation du produit vaccinal;

5. **Réactions post-vaccinales d'origine inconnue** - ne se retrouvent pas dans les catégories antérieures.[2]

## L'EFFICACITÉ DE LA VACCINATION

L'immunisation acquise après-vaccination dépend de nombreux facteurs:

- **dépendants du vaccin** - type, qualité du stimulus antigénique utilisé, voie d'inoculation, quantité de la dose administrée, manière d'administrer le vaccin;
- **dépendants de la personne vaccinée** - âge, état de nutrition, existence des infections et immunodépressions congénitales/acquises/iatrogènes, stress;
- **dépendants de la personne qui fait la vaccination** - en rapport avec la compétence et la responsabilité du personnel médical.

L'efficacité de la vaccination peut être prouvée par 2 critères:

**A. Le critère épidémiologique** - on étudie la morbidité multi-annuelle pour mettre en évidence la baisse de l'incidence et la perte du caractère saisonnier de la maladie chez les personnes vaccinées par rapport à celles non-

vaccinées, ou dans la période vaccinale face à celle antérieure à l'administration du produit. Pour le vaccin antipoliomyélitique, on a en vue l'exclusion totale de l'agent pathogène sauvage et le remplacement par des souches vaccinales.

**B. Le critère immunologique** - le titrage d'anticorps spécifiques chez les personnes vaccinées, avec détermination de la fréquence de la séroconversion et du niveau moyen atteint par le titre d'anticorps. Au niveau de la population, on réalise des sondages sérologiques collectifs. En cas de vaccinations différentes, on fait des tests pour l'allergie post-vaccinale (l'IDR à la tuberculine, par exemple).

L'efficacité de la vaccination doit être mise en question quand l'incidence de la maladie ne baisse pas même si la vaccination a été faite sur un grand nombre de personnes ou en cas d'apparition de nombreux patients avec pathologie infectieuse ayant des antécédents vaccinaux dans leur dossier.

À présent, les recherches mondiales dans le domaine de la vaccinologie sont très importantes afin de/d' :

- identifier une prophylaxie efficace contre les maladies émergentes (infection par le VIH, fièvre hémorragique, maladie de Lyme);
- contrecarrer les maladies réémergentes (TBC, malaria, toux convulsive, diphtérie) déterminées en partie par la résistance accrue des agents pathogènes envers la chimiothérapie antibactérienne, par la baisse d'anticorps protecteurs à l'âge adulte ou le manque de certains produits vaccinaux efficaces;
- obtenir des vaccins réels contre des germes avec une forte variation antigénique (le virus *Influenza*);
- avoir une conduite prophylactique et thérapeutique dans certaines maladies chroniques à composante infectieuse:

- ulcère gastro-duodéal (avec *Helicobacter pylori*);

- néoplasies (cervicales - où l'on utilise déjà 3 vaccins

prophylactiques contre le virus du papillome humain - l'un bivalent Cervarix-GlaxoSmithKline, l'autre tétravalent Gardasil/ Silgard-Merck Sharp & Dohme, et le plus récent, Gardasil 9, ayant des antigènes de 9 sous-types du virus du papillome humain - 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58);

- maladies à prions - encéphalite spongiforme et la maladie de Creutzfeldt-Jakob;

- sclérose multiple;

- maladies cardio-vasculaires (avec *Chlamydia pneumoniae*).

La majorité des vaccins utilisés à présent sont très peu réactogènes, grâce aux nouvelles technologies de fabrication qui se concentrent sur des sous-unités antigéniques (protéines purifiées ou polysaccharides), sur

l'ingénierie génétique ou les vecteurs vivants. Dans ce nouveau millénaire sont apparus de nouveaux vaccins tels:

- le vaccin pneumococcique contenant 13 composants conjugué;
  - le vaccin antigrippal vivant atténué, adapté au froid;
  - le vaccin méningococcique, un vaccin tétravalent conjugué polysaccharide;
  - le vaccin anti-zona zoster;
  - le vaccin contenant 9 composants contre le virus du papillome humain;
  - et le vaccin anti-rotavirus pentavalent,
- fait qui prouve une dynamique très rapide dans le domaine de la recherche vaccino­logique.[6]

## VACCINS INCLUS DANS LE PROGRAMME NATIONAL D'IMMUNISATIONS

### 1. Vaccin antituberculeux

De nos jours, la tuberculose est nommée une maladie réémergente à caractère universel, causée en principe par des facteurs de risque classiques (niveau économique et social précaire, minorités démunies, alcool, malnutrition), mais aussi par l'étendue de la pandémie du VIH avec une plus grande fréquence parmi les immunodépresseurs, ou bien elle peut être causée par l'apparition des souches multi-résistantes à des antituberculostatiques.

Le vaccin BCG est préparé à partir d'une souche atténuée de bacille tuberculeux bovin vivant (*Mycobacterium bovis*) qui a perdu sa virulence sur l'homme par la culture successive sur des milieux artificiels, formés de pommes de terre à glycérine et bile de bœuf, processus durant une période de 13 ans.

**Forme pharmaceutique:** flacons en verre de couleur brune foncée contenant le BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis*, souche vivante atténuée sous forme de poudre cristalline blanche et le solvant Sauton, une solution incolore, sans particules visibles, livré séparément. La suspension doit être homogène, légèrement opaque et incolore et il faut l'administrer 1 heure au plus tard après sa préparation. Il faut conserver le vaccin dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et entre 2-8°C.

**Administration:** le site d'injection doit être propre et sec. Si un antiseptique (comme l'alcool) est utilisé pour nettoyer la peau, il faut le laisser s'évaporer avant d'injecter le vaccin. L'injection doit se faire en intradermique stricte, bras gauche, zone postérieure (0,1 ml de suspension). Après l'administration lente du vaccin, si une papule pâle de 5-6 mm ayant l'aspect de « peau d'orange » apparaît, c'est la preuve d'une injection correcte. Elle doit disparaître en 30 minutes environ. Après 1 jusqu'à 3 semaines, au niveau du site d'injection, il apparaît un petit nodule à érythème et après, une pustule avec ou sans fistule suivie de l'apparition d'une croûte qui disparaîtra petit à petit, laissant place à une cicatrice dépigmentée et légèrement gonflée. Cela n'est pas obligatoirement visible chez tous les bébés.[7] Une réaction normale post-vaccinale dure environ 3 mois, mais une avec ulcération se prolonge jusqu'à 4-6 mois.

L'allergie post-vaccinale apparaît en 6-8 semaines au plus tard et peut être identifiée par l>IDR à la tuberculine et disparaîtra doucement, restant jusqu'à 20 ans après-vaccination.[7] Cette vaccination est efficace pour la prophylaxie de la tuberculose disséminée ou la méningite d'étiologie tuberculeuse, surtout chez les enfants de moins de 5 ans et cela, afin de prévenir la dissémination massive lymphatique et hématogène mais, par

contre, elle ne peut pas stopper une primo-infection ou la réactivation d'une infection latente. En plus, cette vaccination assure une bonne protection contre *Mycobacterium leprae* et contre d'autres mycobactéries non-tuberculeuses.

La couverture du vaccin (le rapport entre le nombre de personnes vaccinées/le nombre de personnes vaccinables x 100) doit être supérieure à 95% pour obtenir l'effet protecteur au niveau de la population.

#### **Schéma de vaccination qui comprend:**

- **La primo-vaccination par le BCG** effectuée en maternité, lors des 2-7 premiers jours de vie ou jusqu'à 2 mois (les nouveaux-nés qui pèsent moins de 2500 g);

- **L'interprétation de la cicatrice post-vaccinale** chez les bébés entre 5 et 10 mois. On ne répète pas la vaccination chez les bébés qui n'ont pas de cicatrice antérieure ou le diamètre de moins de 3 mm, on passe seulement à la vaccination des enfants non-vaccinés avec le le BCG.

#### **Contre-indications:**

- **Définitives** – en cas d'infection symptomatique avec le VIH, en cas d'immunodéficiences congénitales, de leucémie, lymphome ou pour une pathologie oncologique généralisée ou bien en cas d'un traitement immunosuppresseur; en grossesse ou en cas de réaction positive à la tuberculine. Dans les pays développés les nouveaux-nés infectés par le VIH ne sont pas vaccinés avec le BCG, mais l'OMS le recommande à ceux qui vivent dans des zones où le risque de contracter la tuberculose est élevé.

- **Temporaires:** chez les nouveaux-nés avec un poids inférieur à 2500 g, en cas de maladies fébriles aiguës, maladies infectieuses, dystrophies, malnutrition, déficiences communes transitoires. Six semaines après-vaccination il faut éviter les traitements immunosuppresseurs qui peuvent empêcher la manifestation allergique à la tuberculine.

#### **Réactions indésirables post-vaccinales:**

- Abscesses au site d'injection, lymphadénopathie régionale, lymphangite (causés par une injection plus profonde du vaccin et parus chez environ 1% des personnes vaccinées).

- Ostéite / ostéomyélite les premiers 8 – 16 mois après la vaccination ou

- Infection disséminée avec la souche de *M. tuberculosis bovis*, parue 1-12 mois après la vaccination. Ces manifestations généralisées sont rares chez les personnes immunocompétentes mais plus fréquentes chez les immunodépresseurs.

La manière de vaccination avec le BCG diffère d'un pays à l'autre, en fonction de la situation épidémiologique actuelle. Dans les zones bien développées (les États-Unis, l'Europe occidentale, etc.) on fait une vaccination sélective pour les groupes de risque - des enfants exposés à des bacilles multirésistants, des contacts TBC non-vaccinés, ayant l'IDR négative à la tuberculine, sans vacciner pour autant toute la population.

Il n'existe pas de tests sérologiques précis pour mesurer l'immunité protectrice après-infection tuberculeuse ou vaccination avec le BCG.[7]

En revanche, l'**IDR à la tuberculine** (le test Mantoux) est utilisée depuis longtemps pour avoir une réponse post-vaccinale, pour identifier l'infection par *M. tuberculosis* mais aussi, pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire.

En Roumanie, les tests comprennent 2 unités/0,1 ml de PPD, fraction protéique purifiée de tuberculine (le produit résulté après 6 semaines sur une culture de bacille tuberculeux humain en milieu artificiel). La tuberculine est présentée en flacon de 1 ml et peut servir pour plusieurs injections, environ 6. On injecte en intradermique stricte au tiers moyen de l'avant-bras. Après l'injection, une papule pâle de 5 mm apparaît, c'est la preuve d'une injection correcte. Elle doit disparaître en 10 minutes. L'interprétation s'effectue après 72 heures. Elle comporte la mesure, en millimètres, de l'induration palpable provoquée par la tuberculine ainsi que la description de la réaction locale (nécrose, ulcération). La rougeur seule n'a aucune valeur.

**La réaction est considérée négative** si le diamètre d'induration est situé entre 0-9 mm.

**Les réactions positives** sont interprétées d'une manière différente, en fonction d'âge et de l'existence de la cicatrice post-vaccinale:

- En absence de cicatrice vaccinale, la réaction positive ( $\geq 10$  mm) représente une infection à bacille et nécessite l'instauration de la chimioprophylaxie ou un traitement tuberculostatique;
- En présence de cicatrice, les enfants entre 0-5 ans sont contrôlés à l'aide des radiographies en cas de diamètre d'induration de 10-14 mm, induration dure ou nécrosée, des réactions générales, ou bien en cas de diamètre supérieur à 15 mm, présentant un aspect usuel;
- Les enfants, à partir de 5 ans et les jeunes sont contrôlés à l'aide des radiographies en cas de diamètre d'induration de 10-19 mm, induration dure ou nécrosée, des réactions générales ou bien en cas de diamètre supérieur à 20 mm, présentant un aspect habituel.

Il existe parfois de fausses réactions positives dues à des interprétations erronées (la lecture de l'érythème et non pas celle de l'induration), la cellulite ou le phénomène d'Arthus. Les fausses réactions négatives peuvent être déterminées par l'état anergique ou le manque d'élasticité de l'épiderme.

## 2. Vaccin antipoliomyélite

La poliomyélite est une maladie infectieuse qui se manifeste rarement du point de vue clinique (entre 4-8% des cas) mais qui peut affecter le Système Nerveux Central (moins de 1%). Après la phase aiguë, entre 10-15% des malades ayant une forme paralythique restent avec des sequelles définitives, sous forme de paralysies et atrophies musculaires.[2]

Les Programmes nationaux de vaccination antipoliomyélitique ont déterminé la baisse de l'incidence de cette maladie ou l'éradication dans beaucoup de zones géographiques. Le nombre de cas de poliomyélite a baissé de plus de 99% depuis 1988 (quand on estimait 350.000 cas dans plus de 125 pays endémiques), arrivant à 33 cas rapportés en 2018. Seulement quelques régions des 3 pays (Afganistan, Pakistan et Nigeria) sont restées endémiques - ce qui représente la zone la plus réduite de l'histoire millénaire de cette maladie [8]. En 2013, des foyers sont apparus en quelques pays non-endémiques (Somalie, Ethiopie, Cameroun et Syrie). A présent, l'OMS fait des efforts pour éliminer les foyers résiduels en vue de l'éradication globale de la maladie.

En Roumanie, en 1992, on a rapporté le dernier cas de poliomyélite à virus sauvage et depuis 2002, tous les pays européens (y compris la Roumanie) ont été déclarés libres de souches virales sauvages. Mais il y a toujours le risque d'apparition de nouveaux cas parmi la population non-vaccinée. Durant l'épidémie de Tadjikistan en 2010, des 293 cas de paralysie flasque aiguë, 83 ont été confirmés à poliovirus sauvage du type 1, et quelques cas arrivant jusqu'en Russie, considérée un pays libre de poliomyélite depuis plus de 8 ans.[9]

La Syrie a rapporté 24 cas de poliomyélite (jusqu'au 4 mars 2014), dont la majorité des enfants jusqu'à 2 ans, à cause de la baisse dramatique du nombre de vaccinations, dans le cadre du conflit militaire dans la région.[10] En plus, le virus WPV1 a été isolé des preuves collectées pour surveiller les eaux résiduelles en deux villes du sud de l'Israël (Beer Sheva et Rahat), surtout dans les aires habitées par les bédouins ou les communautés mixtes d'Arabes-Juifs.[11] On a remarqué ce phénomène aussi en 2014.[12] La présence des foyers au Moyen-Orient implique des risques élevés pour l'Europe mais aussi pour le reste du monde.[13] En plus, il y a des parents qui refusent de vacciner leurs enfants pour le simple motif que la poliomyélite est vue comme une maladie du passé, de telle façon que la couverture vaccinale soit assez réduite dans des pays tels la Bosnie-Herzégovine, l'Ukraine, l'Autriche, et insuffisante pour prévenir la transmission en cas de réapparition.

Dans ce contexte, la prophylaxie spécifique se maintient dans l'actualité immédiate par la vaccination antipoliomyélite avec un vaccin

inactivé par voie parentérale (tel le vaccin de Salk) ou avec un vaccin vivant atténué par voie orale (tel celui de Sabin).

**A. Le vaccin antipoliomyélitique inactivé - VPI**, préparé pour la première fois par J.Salk contient des souches des sérotypes 1, 2, 3 du virus polio inactivé avec du formol, capables de produire des anticorps neutralisants. Le vaccin est réapparu après les cas de poliomyélite paralytique postvaccinaux à base d'un produit vivant atténué. Bien qu'il soit moins immunogène, le VPI ne présente pas ce risque et c'est pourquoi il a été réintroduit en Roumanie en 2008, comme vaccin obligatoire chez les nourrissons/enfants, mais aussi chez les personnes à diverses immunosuppressions (y compris le VIH), leurs proches ou bien les adultes à risque (personnel de laboratoire, personnel médical qui vient en contact avec des excréteurs du poliovirus sauvage, les voyageurs en zones endémiques ou épidémiques pour cette pathologie). Dans les pays développés de l'Europe ou de l'Amérique du Nord, ce vaccin a été réintroduit depuis plus de 20 ans.

Les produits du commerce contiennent uniquement le VPI (Imovax polio-Sanofi Pasteur) ou ce sont des produits associés qui comprennent en plus le DTPa (Tetraxim-Sanofi Pasteur), anti*Haemophilus influenzae de type B* (Pentaxim-Sanofi Pasteur, avec le DTPa+VPI+Hib) et celui contre l'hépatite B (Infanrix Hexa-GlaxoSmithKline avec le DTPa+VPI+Hib+HBV).

L'efficacité du VPI est à 90-96% dans la prévention de la poliomyélite paralytique et à 100% dans l'apparition des anticorps neutralisants après l'administration de 3 doses de vaccin. La réponse immunitaire persiste à long terme (entre 10-18 ans) chez 95% des personnes vaccinées par 3-4 doses. Les IgA apparaissent au niveau des muqueuses mais en nombre réduit, 3-4 fois moins nombreuses qu'après une vaccination avec un produit vivant atténué[2].

**B. Le vaccin antipoliomyélitique trivalent, vivant atténué - VPO**, préparé par A. Sabin, contient des souches vivantes des sérotypes 1, 2, 3 du virus polio atténué par des mutations génétiques. Il protège par l'induction de l'immunité humorale, avec production d'anticorps circulants, mais aussi par l'immunité locale, avec production d'IgA au niveau de l'intestin et de la muqueuse oropharyngée. Cette immunité locale assure la protection contre la réinfection, en s'opposant à la multiplication des souches sauvages et diminuant leur circulation. L'élimination des virus vaccinaux par les matières fécales peut assurer l'immunisation occulte des proches de la personne vaccinée (pareille à une „tache d'huile"). Ces passages répétés peuvent sélectionner des mutations neurovirulentes, capables de déterminer la poliomyélite paralytique à virus vaccinal.

Le VPO est facile à administrer, par voie orale, il a un coût réduit, une bonne compliance au niveau de la population, mais il a le désavantage de générer des accidents paralytiques (syndrome du neurone moteur

périphérique) chez les personnes vaccinées ou leurs proches. Il reste pourtant le produit le plus utilisé dans les pays sous-développés ou en voie de développement.

Son efficacité est à 95% dans les pays développés mais inférieure dans les autres (70-90%).[14] Les anticorps persistent à long terme, ce qui explique l'absence de la maladie chez les adultes déjà vaccinés.

À partir du mois d'avril 2016, l'OMS a recommandé l'introduction du vaccin antipoliomyélitique bivalent (1+3), vu l'éradication mondiale du sous-type viral 2.

**Forme pharmaceutique:** - le vaccin inactivé (composant du produit tétra- ou hexavalent): suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 ml solvant (+/- 1 flacon lyophilisé en cas de vaccin hexavalent). Il faut conserver le vaccin dans l'emballage d'origine entre 2-8°C et éviter à le congeler.

- le vaccin de Sabin : flacons en plastique uni- ou multidose avec un liquide rose clair. Il ne faut pas qu'il change de couleur. Conservation: dans des conditions de congélation entre -10/-20°C, pendant 1-2 ans. Après décongélation, il se conserve dans l'emballage d'origine entre 2-8°C pour 1 mois.

En Roumanie, le schéma de vaccination actuelle comprend:

- L'administration de 3 doses de VPI, voie intramusculaire, à l'âge de 2, 4, 11 mois, comme composant du produit hexavalent - 0,5 ml;
- Le rappel se fait à 6 ans, avec une dose de VPI+DTPa (tétravalent).[3]

L'administration du produit inactivé se fait par voie intramusculaire, chez les nourissons et les petits enfants, dans la partie externe de la cuisse ou dans le deltoïde chez les enfants plus grands ou adultes.

Le vaccin à souches vivantes (utilisé encore en diverses régions du globe) est administré per os, en doses de 0,2 ml (2 gouttes), pareil à un schéma semblable à celui déjà présenté. Les règles générales pour administrer le **VPO** sont les suivantes:

- Le fait de regorger ou vomir après 5-10 minutes de vaccination impose le rappel lors d'une même séance;
- La consommation de lait maternel n'est pas recommandée 3 heures avant et après-vaccination. Le nourisson peut boire du thé après l'administration du vaccin;
- Les injections intramusculaires, les interventions chirurgicales qui peuvent être temporisées ou les extractions dentaires sont contre-indiquées les 30 premiers jours après-vaccination (tout traitement parentéral se fait par voie intraveineuse);
- En cas d'états fébriles intercurrents, il est recommandé d'administrer des antipyrétiques les 6 premières semaines après-vaccination.

Dans les zones endémiques ou à risque d'apparition de virus sauvages (dans les 3 années précédentes), où la couverture vaccinale est inférieure à

80%, ou bien là où il y avait des déplacements de population, on organise des campagnes de vaccination supplémentaire comme „journée nationale d’immunisation” ou „mopping-up”. Les enfants qui ont moins de 5 ans reçoivent en plus 2 doses de VPO, avec une pause d’un mois, sans tenir compte de leurs antécédents de vaccination.

**Tableau II - Contre-indications et réactions indésirables des vaccins VPI vs. VPO**

<b>Vaccin antipolio inactivé</b>	<b>Vaccin antipolio vivant atténué</b>
<b>Contre-indications définitives</b>	
Sont représentées par anaphylaxie après dose précédente de VPI ou allergie au composant du vaccin - streptomycine, néomycine, polymyxine B.	Il n’est pas indiqué chez les enfants souffrant d’une infection à VIH*, une déficience immunitaire congénitale ou une autre maladie (maladies du sang, tumeurs solides, thérapie immunosuppressive prolongée) de même chez leurs proches. Avec précaution chez les femmes enceintes ou adultes (plus de 18 ans)
<b>Contre-indications temporaires</b>	
Sont représentées par des maladies fébriles aiguës.	Sont représentées par des maladies fébriles aiguës, formes moyennes et sévères de la maladie diarrhéique.
<b>Réactions indésirables</b>	
Sont rares et surtout locales - érythème, tuméfaction et douleur, 2-3 jours après-vaccination.	En général mineures - faible pharyngite, 1-2 selles peu consistantes; état fébrile. Rarement, paralysie flasque aiguë post-vaccinale, à déficit neurologique prolongé sur plus de 60 jours; celle-ci apparaît 4-30 jours après-vaccination chez la personne vaccinée et 4-75 jours chez ses proches. Le risque de poliomyélite post-vaccinale est de 1 cas sur 790.000 doses en primo-vaccination et de 1 cas sur 2,6 millions de doses en rappels. Ce risque est plus important chez les immunodéprimés.[14]

\* Dans les pays en cours de développement, où l’infection à VIH n’est pas identifiée à la naissance ou il n’y a pas de VPI, l’OMS recommande l’administration de VPO aux nourrissons, vu que l’immunodépression s’installe plus tard.[14]

La vaccination avec le VPO devrait continuer dans les pays où il y aurait des souches virales sauvages alors qu’elle pourrait être séquentielle ou seulement à base de VPI, dans les pays ayant une circulation interrompue ou avec une grande couverture de vaccination.[15]

En Roumanie, la paralysie flasque aiguë post-vaccinale a eu une incidence accrue par rapport à d’autres zones géographiques, à cause des injections intramusculaires administrées trop souvent chez le petit enfant.[14,15] Pour éviter ces situations, on a remplacé la vaccination avec le VPO par celle avec le VPI - en 2008 on a adopté un schéma combiné (primo-vaccination avec le VPI et rappels avec le VPO), pour arriver finalement en 2010, à l’administration uniquement de VPI.

### 3. Vaccin antidiphtérique

Après l'introduction de la vaccination contre la diphtérie (dans les années 1930 en Europe), la maladie est passée de la catégorie endémo-épidémique en sporadique.[2] Mais dans les années 1990, elle est devenue réémergente dans les pays de l'ancienne Union Soviétique, due à un relâchement de la vaccination régulière à l'âge adulte, fait qui a entraîné à la fois une croissance du nombre de personnes susceptibles et de celles portantes de *Corynebacterium diphtheriae* ou des cas cliniques atypiques apparus à l'intérieur des groupes défavorisés (alcooliques, consommateurs de drogues, etc.). La gravité de la maladie est déterminée par le syndrome toxique qui est une conséquence de la diffusion de l'exotoxine diphtérique dans l'organisme. La vaccination prévient ce syndrome toxique par l'induction d'anticorps séroneutralisants contre le fragment B de l'anatoxine diphtérique afin d'empêcher l'entrée de la toxine dans la cellule.

Le composant vaccinal antidiphtérique se fait simultanément avec celui antitétanique et anti-pertussis par l'utilisation de divers produits associés. Il y en a plusieurs types:

- **Le trivalent diphtéro-tétano-pertussis DTP** - contient de l'anatoxine diphtérique obtenue de l'exotoxine de la souche Parck-Williams no.8 de *Corynebacterium diphtheriae* avec une forte toxigénèse; l'anatoxine tétanique obtenue par la détoxification de la toxine de la souche de *Clostridium tetani* 21D et du vaccin corpusculaire anti-pertussis inactivé. Cela détermine l'immunisation simultanée contre 3 agents pathogènes en vue de simplifier le calendrier de vaccinations.

- **Des produits vaccinaux trivalents au composant anti-pertussis acellulaire DTPa** (ex: Infanrix-GlaxoSmithKline, Daptacel-Sanofi Pasteur). Ils contiennent le toxoïde pertussis et un ou plusieurs éléments antigéniques: hémagglutidine filamenteuse, agglutinogènes, pertactine. Le vaccin est moins immunogène mais également moins réactogène face aux produits corpusculaires.

- À présent, il y a **des produits tétravalents, pentavalents et même hexavalents** qui contiennent le DTPa - Tetraxim (le DTPa + VPI de Sanofi Pasteur), Pentaxim (le DTPa + VPI + un conjugué de polysaccharides à partir de *Haemophilus influenzae* de type B de Sanofi Pasteur) ou Infanrix Hexa (le DTPa+VPI+Hib+HEP B de GlaxoSmithKline).

- **Le double vaccin diphtéro-tétanique** - on utilise un produit de type adulte (dT) avec un contenu 5 fois plus réduit d'anatoxine diphtérique par rapport à celui pédiatrique (DT). Le dT est administré chez les personnes à partir de 14 ans. A présent, on recommande l'administration de dTpa (Adacel-Sanofi Pasteur), ayant le composant antipertussis de type adulte.

• **Le produit monovalent** - le vaccin diphtérique adsorbé (VDA) contient de l'anatoxine diphtérique purifiée et adsorbée de type pédiatrique ou de type adulte. Son administration est limitée chez les personnes non-vaccinées contre la diphtérie ou portant le bacille ou bien dans les foyers de diphtérie.

**Forme pharmaceutique:** les produits à base de DTPa sont sous forme de suspension injectable en seringue préremplie (0,5ml/dose) et doivent être agités avant injection jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. A conserver à l'abri de la lumière et entre 4-8°C.

**Voie d'administration:** par voie intramusculaire profonde. L'administration se fera, de préférence, dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen) chez les nourrissonx ou dans la région deltoïdienne chez l'enfant ou l'adulte.

**Schéma de vaccination:**

- Primo-vaccination : 3 doses de 0,5 ml DTPa im. administrées à l'âge de 2, 4, 11 mois avec le VPI, anti*Haemophilus influenzae de type B* et antihépatite B (produit hexavalent);
- Rappel: à l'âge de 6 ans, une dose de 0,5 ml de DTPa im. associée avec le VPI (produit tétravalent);
- Un 2<sup>e</sup> rappel à l'âge de 14 ans, une dose de 0,5 ml de dTpa;
- Une dose de rappel de 0,5 ml de dT ou dTpa est indiquée tous les 10 ans, pour garder le niveau d'anticorps protecteurs.

En cas de rappel reporté, on continuera le schéma de vaccination sans le reprendre en entier.

L'efficacité vaccinale après 3 doses est supérieure à 95% chez les enfants de moins de 15 ans et 70% en moyenne chez l'adulte.[16] Le niveau protecteur d'anticorps sériques est de 0,1UI/ml alors que la protection à long terme est conférée à partir des valeurs de 1 UI/ml.[16] La protection post-vaccinale ne prévient pas la colonisation locale par les souches non-toxigènes de *Corynebacterium diphteriae*, mais les cas de maladie sont rares et à évolution bénigne. La couverture vaccinale devrait être supérieure à 90% chez les enfants et 80% chez les adultes, afin de prévenir une éventuelle épidémie.

**Contre-indications:**

- **Temporaires** - des états fébriles en cas de maladie infectieuse aiguë, TBC ou maladies chroniques évolutives. Chez les personnes avec des troubles de coagulation, le vaccin sera administré par voie im. au moment de risque minimal et avec compression locale post-vaccinale prolongée (au moins 2 minutes).[16]

- **Définitives:** sont liées en principe au composant anti-pertussis des produits associés. L'encéphalopathie dans les 7 premiers jours après la première dose ne permet pas l'administration du composant anti-pertussis. Une autre contre-indication définitive est l'anaphylaxie à une dose antérieure.

Après l'administration des produits au composant pertussis, il est possible d'apparaître hyperpyrexie (fièvre plus de 40,5°C), collapsus/choc, pleurs excessifs (plus de 3 h) dans les 48 heures après-vaccination, convulsions dans les 3 premiers jours après immunisation. Dans ces situations, il est recommandé de continuer le schéma uniquement avec le composant antidiphtérique et antitétanique. L'introduction du composant antipertussis acellulaire a eu comme résultat la diminution significative de l'incidence de ces réactions secondaires.

#### **Réactions adverses postvaccinales:**

- Au niveau du site d'injection (douleur, érythème, nodule, œdème), avec une évolution favorable après 2-3 jours, fièvre passagère;

- L'anatoxine diphtérique peut déterminer surtout chez les adultes une hypersensibilité ajournée (le phénomène d'Arthus). C'est pourquoi les vaccins pour les adultes contiennent une dose plus petite d'anatoxine diphtérique;

- L'anatoxine tétanique peut déterminer: neuropathie brachiale (1 cas sur 200.000 doses), syndrome algodystrophique, syndrome de Guillain-Barré (0,4 cas sur 1 million de doses), anaphylaxie (1 cas sur 100.000 doses);

- Le composant antipertussis peut déterminer l'apparition des pleurs excessifs (3,15%), convulsions (1 cas sur 1750 personnes vaccinées), syndrome d'hypotonie-hyporéflexie (0,06%) et très rarement encéphalopathie post-avaccinale (1 cas sur 2,4 millions personnes vaccinées). [1,17] Pour réduire cette manifestation réactogène on a introduit le composant antipertussis acellulaire à la place de celui corpusculaire.

#### 4. Vaccin contre la coqueluche (antipertussis)

Au niveau mondial, on estime qu'il y a annuellement 40 millions de nouveaux cas de toux convulsive dont 360.000 finissent par le décès et 50.000 ont des séquelles neurologiques à long terme, surtout dans les pays en voie de développement.[17] Il y a 2 types de vaccin contre la coqueluche:

**1. Le vaccin corpusculaire inactivé** - contient des bacilles de *Bordella pertussis* inactivés chimique. Il est associé seulement avec l'anatoxine diphtérique et tétanique et éventuellement avec le vaccin antipolio inactivé, anti *Haemophilus influenzae* de type B ou anti-hépatite B. On l'administre chez les enfants jusqu'à 3 ans, après cet âge existant un risque élevé de réactions adverses. Après 4-5 doses, les anticorps protecteurs apparaissent chez 80-90% des personnes vaccinées et l'effet dure entre 6-12 ans.[2] Les contre-indications, les précautions de vaccination et les réactions adverses ont été déjà mentionnées dans le chapitre précédent. À cause d'une plus grande manifestation réactogène de ce composant, on l'a éliminé du Calendrier de vaccinations obligatoires dans certains pays développés (en Angleterre dans les années '70), fait qui a déterminé la réémergence de la toux convulsive et des phénomènes épidémiques. Plus tard, on a fait des efforts pour obtenir un produit vaccinal efficace à un effet réactogène plus réduit de sorte qu'un autre produit est paru sur le marché, le produit acellulaire.

**2. Le vaccin acellulaire** - contient le toxoïde pertussis et une ou plusieurs structures antigéniques: hémagglutinine filamenteuse, agglutinogènes, pertactine. Au début, il a été utilisé au Japon et plus tard, pour remplacer le composant cellulaire des produits associés, dans la majorité des pays développés (dans les années '90). En Roumanie, ce produit est entré dans le Programme national d'immunisations à la fin de 2008. La toxine pertussis est inactivée chimique ou génétique pour qu'elle soit ensuite intégrée dans le vaccin comme toxoïde. Il peut être administré même après l'âge de 3 ans, le schéma de vaccination en vigueur étant présenté au composant antidiphtérique. Les contre-indications réelles sont l'anaphylaxie et l'encéphalopathie qui débute 7 jours après une dose au composant pertussis. Chez les enfants ayant une pathologie neurologique préexistente, on peut administrer ce produit, vu les risques plus réduits. Chez les enfants avec convulsions fébriles antérieures, on va administrer des antithermiques avant immunisation et 24 heures après. La réponse immunitaire apparaît chez 90% des personnes vaccinées. Ces derniers temps il est apparu un trivaccin de type adulte dTpa (Adacel-Sanofi Pasteur), avec une quantité plus réduite d'antigènes pertussis; il est utilisé dans les pays développés en rappel, tous les 10 ans, chez les adolescents et adultes (surtout chez des personnes qui ont des contacts avec des nourrissons, parents, membres de la famille, personnel médical, personnel de soin).

## 5. Vaccin antitétanique simple

Le tétanos, suivi de fatalité en 40-50% des cas, est déterminé par le bacille de *Clostridium tetani* et se manifeste par une infection localisée au niveau d'une porte d'entrée (une blessure, par exemple) et par l'hyperexcitabilité neuromusculaire consécutive à la diffusion de l'exotoxine bactérienne (tétanospasmine) dans l'organisme. Le tétanos néonatal est encore plus grave et fatal en 50-90% des cas, et les survivants pourraient avoir des séquelles neurologiques sévères et du retard dans leur développement.

Par vaccination et conduite adéquate après-exposition, cette pathologie peut être maîtrisée. Pour atteindre ce but, la couverture vaccinale de la population pour le composant antitétanique devrait être supérieure à 95%.

L'exposition à une grande dose infectante (une plaie tétanigène, accouchement avec possible infection du nombril faite d'une conduite aseptique) peut affaiblir l'immunité conférée par les vaccins antérieurs si bien qu'il faut prendre des mesures de prévention supplémentaires.

À présent, outre les vaccins associés, il y a le vaccin antitétanique simple avec **anatoxine tétanique purifiée et adsorbée** (le **VTA**). Chez les adultes il est recommandé de le faire avec le double vaccin dT, ou avec le trivaccin dTpa (ex: Adacel-Sanofi Pasteur), pour conférer la protection contre 2-3 pathologies.

Le vaccin VTA est produit suite à la détoxification par formol de l'exotoxine de la souche de *Clostridium tetani* 21D, après la purification et l'adsorption sur phosphate d'aluminium (ou de calcium). Il est livré sous forme de seringues préremplies avec 0,5 ml de suspension blanche qui nécessite de l'homogénéisation avant administration (Tetavax-Sanofi Pasteur). Il faut le conserver à l'abri de la lumière, entre 2-8°C et éviter de le congeler. L'injection se fait par voie intramusculaire dans la cuisse jusqu'à l'âge de 3 ans ou dans le deltoïde chez l'adulte ou le grand enfant.

La vaccination antitétanique simple avec le VTA a les indications suivantes:

**1. L'immunisation prophylactique primaire chez des personnes non-vaccinées contre le tétanos ou des adultes avec anticorps antitétaniques en dessous d'un niveau protecteur** - implique une primo-vaccination avec 2 doses de 0,5 ml de VTA im. à un intervalle de 30 jours, ensuite un rappel avec une dose de 0,5 ml de VTA à un intervalle d'un an et un autre rappel similaire à un intervalle de 5 ans après la revaccination no.1.

**2. Revaccination des femmes enceintes** avec des antécédents vaccinaux antitétaniques, au 7<sup>e</sup> mois et demi de grossesse pour le premier bébé, avec une dose de 0,5 ml de VTA im. Les femmes non-vaccinées ou avec des

antécédents vaccinaux incomplets vont suivre un schéma avec 2 doses à un intervalle de 30 jours, à partir du 7<sup>e</sup> mois et demi de grossesse, avec des rappels un an plus tard de la 2<sup>e</sup> dose et encore un 5 ans plus tard. Pour une deuxième grossesse, la revaccination avec le VTA se fera seulement après l'écoulement de 10 ans depuis la dernière revaccination antitétanique.

**3. Revaccination d'urgence chez des personnes primo-vaccinées avec certitude ou revaccinées contre le tétanos dans leurs antécédents pour une plaie tétanigène** - 0,5 ml de VTA ou dT im. dans un intervalle optimal de 24 heures maximum après l'apparition d'une plaie (pour les plaies majeures et contaminées - si la personne n'a pas été vaccinée avec anatoxine tétanique dans les 5 dernières années/ pour les plaies mineures et non contaminées - si la personne n'a pas été vaccinée avec anatoxine tétanique dans les 10 dernières années). En cas de plaies superficielles on n'utilise que le vaccin VTA. Par contre, en cas de polytraumatisme grave avec perte massive de sang, fractures ouvertes multiples, des patients infectés par le VIH, on va associer 3.000-20.000 UI de sérum antitétanique ou 200-500 UI immunoglobulines spécifiques antitétaniques à la première dose vaccinale, mais dans une autre partie anatomique.[2]

Dans la catégorie des plaies tétanigènes on inclut: des plaies causées par des épines, clous ou échardes qui favorisent les conditions d'anaérobiose, plaies salies par de la terre, poussière ou déjections animales (du domaine agricole, zootechnique, jardinage, y compris des accidents routiers), plaies par morsure (animal ou homme), plaies avec rétention de corps étrangers, aux bords anfractueux et tissus dévitalisés, fractures comminutives ouvertes, ulcère variqueux infecté, brûlure de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré, engelure, accouchement ou avortement sans respecter les conditions aseptiques.

Dans ces situations, outre l'administration de la prophylaxie active/passive, il faut assainir la plaie de façon chirurgicale, débrider largement et éliminer les corps étrangers après l'excision des tissus dévitalisés, faire l'hémostase, aseptiser la plaie à l'eau oxygénée 3% et faire aussi de l'antibioprophylaxie avec Penicilline ou Erythromycine (chez les allergiques), pour une période de 7-10 jours.

**4. Vaccination accélérée chez des personnes non-vaccinées ou avec des antécédents vaccinaux inconnus / incomplets, en cas de plaie tétanigène** - 3 doses de VTA (ou dT) de 0,5 ml à un intervalle de 14 jours, plus 1 rappel après 1 an. En cas de plaies sévères, on associe l'immunisation active et passive par séroprophylaxie antitétanique (3.000-20.000 UI) ou immunoglobulines spécifiques antitétaniques (250 UI ou si la plaie est vieille de plus de 12 heures, chez les personnes qui pèsent plus de 90 kg et/ou en cas de contamination massive - 500 UI).

**5. Dans le traitement contre le tétanos** on administre aussi le vaccin VTA parce que la maladie ne confère pas de protection immunitaire. Le titre minimum protecteur d'anticorps antitoxiniques doit avoir des valeurs

supérieures à 0,01 UI/ml, mesuré par la méthode de neutralisation in vivo. Après une vaccination complète, on estime que l'immunité antitoxique est efficace pour 10-15 ans et apparaît chez 98% des personnes. Pour maintenir le niveau protecteur à l'âge adulte, sont nécessaires des rappels avec 0,5 ml de dT im., administrés à un intervalle de 10 ans.[18]

### **Contre-indications:**

- L'anaphylaxie ou les troubles neurologiques à une dose antérieure de vaccin antitétanique interdisent les rappels;

- Il n'y a pas de contre-indications pour la vaccination d'urgence avec le VTA en cas d'une plaie au risque tétanigène;

- Il n'y a pas de contre-indications chez les personnes immunosupprimées (infectées par le VIH, avec pathologie hématologique, oncologique, avec transplantation, etc.).

### **Réactions adverses:**

- Réactions locales - érythèmes, oedèmes, tuméfaction, parfois jusqu'à l'articulation voisine. L'administration sous-cutanée peut favoriser l'incidence de ces réactions ou même des abcès;

- Etats fébriles, neuropathie plexus brachial (1 cas sur 200.000 doses), syndrome algodystrophique, syndrome de Guillain-Barré (0,4 cas sur 1 million de doses), anaphylaxie (1 cas sur 100.000 doses), mentionnés aussi à la vaccination contre la diphtérie avec des produits associés.

Il s'impose une conduite de prévention contre le tétanos néonatal en cas d'accouchement dans des conditions impropres, sans asepsie-accouchement à domicile, en nature, avec plaie du nombril salie de la poussière, de la terre ou quand la section du cordon ombilical a été faite par des instruments non-stériles. Ces mesures de prévention concernent le nettoyage de la plaie ombilicale, l'excision des parties infectées, l'antisepsie, la ligature stérile du nombril, l'application d'un pansement stérile, la chimioprophylaxie avec Penicilline pour une période de 7-10 jours et l'administration d'une dose de sérum antitétanique 500 UI ou d'immunoglobulines spécifiques 200 UI.[2]

En décembre 2018, il y avait encore 14 pays dans lesquels l'élimination n'avait pas encore été validée (c'est-à-dire moins de 1 cas sur 1000 nouveaux-nés vivants sur tout le territoire).

## 6. Vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type B

*L'Haemophilus influenzae* est responsable de multiples infections des voies respiratoires (otites, sinusites, épiglottites, pneumonies), affections ostéo-articulaires (arthrites septiques, ostéomyélites), cellulites cervico-faciales/orbitaires, mais aussi d'entités pathologiques invasives (méningite, sepsis), surtout chez les enfants ayant moins de 5 ans. L'incidence la plus accrue est située entre l'âge de 6-7 mois et 18 mois. Au niveau mondial, on estime que chaque année il y a 400.000 décès causés par cet agent pathogène.[19]

*L'Haemophilus influenzae* de type B est impliqué en 95% des infections avec *l'Haemophilus influenzae*. En Europe de l'Est, on a remarqué une incidence des méningites ayant cette étiologie, chez les enfants de moins de 5 ans, soit un taux de 6,1‰ en Bulgarie, 3,1‰ en Pologne, 7,6‰ en Roumanie et 17,3‰ en Slovaquie.[2]

Suite à la fréquence des maladies causées par ce germe, mais vu leur gravité aussi, on a décidé d'introduire le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type B dans le Calendrier de vaccination roumain. Les pays développés du point de vue économique ont inclus auparavant ce produit dans leur Programme national d'immunisation (91 pays en 2009) et après 10 ans d'utilisation, ont constaté la baisse de 90% des incidences des formes invasives.[2]

La vaccination anti-Hib assure la protection contre les formes cliniques invasives, mais ne protège pas contre les maladies attribuables à d'autres types de *H.influenzae* ni contre la méningite due à d'autres microorganismes.

La vaccination concerne les enfants âgés de 2 mois à 59 mois mais également les personnes immunosupprimées (infectées par le VIH, immunodépression après chimiothérapie, immunodéficiences congénitales, splénectomie, transplantation de moelle osseuse).

**Types de produits:** les vaccins anti-Hib contiennent des polysaccharides capsulaires de *Haemophilus influenzae* de type B (polyribose-ribitol-phosphate-PRP) conjugué à une protéine transporteuse-anatoxine diphtérique ou tétanique. Il existe les vaccins suivants:

- **Monovalents** - uniquement au composant anti-Hib (Act-Hib-Sanofi Pasteur) ;

- **Conjugués** - avec le vaccin DTP ou DTPa (tétravalents), avec le DTPa+VPI (pentavalents - Pentaxim-Sanofi Pasteur) ou le DTPa+VPI+HEP B (hexavalents - Infanrix Hexa-GlaxoSmithKline). Dans ce cas, il faut les conjuguer avec l'anatoxine tétanique.

**Forme pharmaceutique:** flacon contenant vaccin lyophilisé, poudre et 0,5 ml. de solvant en seringue préremplie (avec le DTPa, VPI, +/- HEP B) pour

la suspension. Il doit être administré en 30 minutes maximum après sa préparation. Il se conserve au réfrigérateur entre 2-8°C.

**Voie d'administration:** intramusculaire profonde, dans la cuisse chez le nourrisson et dans le deltoïde chez l'adulte.

**Le schéma de vaccination utilisé en Roumanie** est partiellement similaire à celui à base de DTPa et VPI:

- Primo-vaccination avec 3 doses à 2, 4, 11 mois, comme composant du produit hexavalent;

- Les enfants âgés de plus de 1 an n'ayant jamais été vaccinés devraient recevoir une dose de vaccin monovalent anti-Hib;

- Les enfants vaccinés anti-Hib qui subiront une intervention de splénectomie recevront une dose de rappel 7-10 jours avant l'intervention;[19]

- Il est recommandé de faire 2-3 doses de vaccin monovalent 12 mois après une transplantation de moelle osseuse.

La réponse immunitaire apparaît dans la majorité des cas, à des titres supérieurs à 0,15 µg/ml (considérés comme protecteurs). L'efficacité a été de 97,5% après une dose et de 98,8% après 3 doses de DTPa+ VPI+ Hib.[19]

**Contre-indications:**

- **Temporaires:** états fébriles, maladies infectieuses aiguës;

- **Définitives:** anaphylaxie à un composant du vaccin dans le passé ou à l'anatoxine tétanique, hypersensibilité à la néomycine, streptomycine, polymyxine B, contre-indications valables pour les autres ingrédients: le DTPa, VPI et HEP B. [20]

**Réactions adverses post-vaccinales:**

- Rare: réactions locales - érythème, tuméfaction, douleur au point d'injection dans les 48 heures après vaccination;

- Réactions systémiques - fièvre, nervosité, troubles de sommeil, urticaire, éruptions cutanées, dans le même intervalle;

- Réactions oedémateuses accompagnées de cyanose ou purpura transitoire au niveau des membres inférieurs où l'injection a été faite, mais aussi en partie collatérale, dans les premières heures après vaccination, de courte durée (quelques heures) et disparition spontanée sans séquelles;[20]

- Exceptionnel - réactions anaphylactiques, oedème de Quincke.

## 7. Vaccin antirougeoleux

La rougeole est une maladie infectieuse généralement répandue, très contagieuse (95%) et à l'issue fatale de 0,1-0,2% à présent, 3,5% avant la vaccination, vu les complications comme la pneumonie (chez le petit enfant) et l'encéphalite aiguë (chez le grand enfant ou l'adulte). De même, elle peut provoquer la panencéphalite sclérosante subaiguë qui débute tardivement (4-17 ans) après l'épisode de rougeole et évolution létale dans les 6-36 mois.[2] Dans ce contexte, la vaccination de la population contre le virus rougeoleux a représenté un pas en avant, vu les modifications importantes survenues dans le processus épidémiologique et spécialement la baisse de l'incidence et la mortalité consécutive de la maladie.

Mais ces derniers temps, vu la tendance de plus en plus fréquente anti-vaccination, la Roumanie, comme d'ailleurs toute l'Europe ou l'Amérique se confrontent à la réémergence de cette pathologie.

**Types de produits:** Les produits qui se sont imposés par leur efficacité après l'introduction à grande échelle contiennent des souches virales vivantes, à virulence atténuée. La souche la plus utilisée est nommée Schwartz. Il existe plusieurs types de vaccins antirougeoleux:

- **Monovalents** - vaccin vivant lyophilisé, préparé à base d'une souche Schwartz hyper-atténuée sur fibroblastes d'embryon de poulet (ex: Rouvax-Sanofi Pasteur). La séroconversion est supérieure à 95%, mais pour les nourrissons de moins de 9 mois il y a le risque d'interférence avec les anticorps maternels et par la suite la baisse consécutive de l'immunité post-vaccinale. Vu que la morbidité par rougeole reste encore élevée chez les enfants de moins de 9 mois, on cherche toujours de nouveaux vaccins adaptés en bas âge.

- **Bivalents** - obtenus par la combinaison des composants antirougeoleux et antirubéoleux.

- **Trivalents** - À présent, de nombreux Etats pratiquent la vaccination avec un vaccin trivalent antirougeoleux-antirubéoleux-antiourlien. De tels vaccins (M-M-R II-Merck Sharp&Dohme, Trimovax-Sanofi Pasteur, Priorix-GlaxoSmithKline) se retrouvent dans les schémas de vaccination de nombreux Etats industrialisés (Etats-Unis, Canada, Australie, Europe de l'Ouest, etc.) et, à partir de 2004, ils sont inclus aussi dans le Calendrier roumain d'immunisations obligatoires. On rajoute au composant antirougeoleux (souche atténuée, cultivée sur fibroblastes d'embryon de poulet) celui antirubéoleux (souche vivante atténuée, cultivée sur cellules diploïdes humaines) et antiourlien (souche vivante atténuée, obtenue sur oeufs embryonnés).

- **Tétravalents** - En 2005 il est apparu et reconnu un vaccin à 4 composants (les 3 précédents et le 4<sup>e</sup>, antivaricelle), utilisé de 12 mois à 12 ans.[21]

**Forme pharmaceutique:** seringue préremplie de 0,5 ml de solvant et poudre blanche-jaunâtre en flacon. Il existe également des produits multidoses (10 doses). Après homogénéisation, la suspension doit être claire, jaune pâle ou jaune-orange. Le vaccin doit être administré immédiatement après reconstitution. Il faut le conserver à une température inférieure à -10°C/ -20°C (le vaccin monovalent) ou entre 2°C - 8°C (le trivalent). Il doit être protégé de la lumière. Après l'avoir décongelé, il peut être conservé pendant 14 jours à une température entre 2°C et 8°C.

**Voie d'administration:** par voie sous-cutanée dans le deltoïde pour le vaccin monovalent et par voie intramusculaire ou sous-cutanée pour le trivalent.

**Schéma de vaccination** usuel en Roumanie:

- Primo-vaccination avec une dose de 0,5 ml de vaccin trivalent – antirougeoleux-antirubéoleux-antiourlien, administré par voie im./sc. à l'âge de 12 mois;

- Rappel avec 0,5 ml de vaccin trivalent, administré par voie im./sc. à l'âge de 5 ans.

L'administration du vaccin antirougeoleux après le contact avec des personnes infectées peut prévenir la maladie ou modifier son évolution si le vaccin est fait dans les 72 premières heures. En cas d'épidémie de rougeole, la vaccination antirougeoleuse peut se faire chez les nourrissons entre 6-11 mois et après, une 2<sup>e</sup> dose à 12 mois (vaccin trivalent).

La vaccination assure une réponse immunitaire humorale et cellulaire, mais en fonction de la manifestation naturelle de la maladie, le nombre d'anticorps est plus réduit. L'effet protecteur apparaît chez 60-70% des nourrissons qui ont moins de 9 mois et chez 95-98% des enfants âgés entre 12-15 mois et peut durer jusqu'à 15-20 ans.[21]

**Contre-indications:**

- **Définitives** - chez les personnes ayant des antécédents anaphylactiques à la protéine d'oeuf ou à la néomycine, immunodéficiences congénitales ou acquises (leucémies, néoplasies), en grossesse, chez les patients positifs infectés par le VIH, avec immunosuppression sévère et un niveau de lymphocytes CD<sup>4+</sup> en dessous de 200/mm<sup>3</sup> après l'âge de 5 ans, en dessous de 500/mm<sup>3</sup> entre 1 an et 5 ans ou bien en dessous de 750/mm<sup>3</sup> chez les nourrissons.[2,17]

- **Temporaires** - chez les personnes ayant des maladies fébriles aiguës, pathologie neurologique évolutive, maladies chroniques respiratoires en manifestation, traitement avec immunoglobulines ou dérivés de sang (le vaccin peut se faire 2 semaines avant ou 3 mois après le produit sanguin), traitement de chimio/radio/corticothérapie (le vaccin se fait 1 mois après la fin de la thérapie). La vaccination est cependant possible chez les personnes

prenant des corticoïdes topiques à des fins substitutives ou en petites doses (on considère que l'immunosuppression apparaît après une dose totale de 20 mg/jour de Prednison administré à voie générale, chaque jour ou alternativement, 14 jours minimum). Il est possible de faire vacciner les enfants présentant une infection légère des voies respiratoires supérieures, des otites moyennes ou des épisodes de diarrhée.[21]

**Réactions adverses:** peuvent apparaître dans les 5-12 jours après la vaccination, avec un comble aux jours 6 et 7.

- **Mineures:** états fébriles (5-15% des personnes vaccinées), qatar rinopharyngite, symptomatologie respiratoire, otite passagère, troubles digestifs (nausée, vomissements), exanthème transitoire (5%), arthralgies, arthrites passagères. La symptomatologie articulaire est due, en principe, au composant antirubéoleux.

- **Majeures** (rare): convulsions (surtout chez les enfants avec antécédents personnels ou histoire familiale de convulsions), thrombocytopénies (1 cas sur 25.000 doses), encéphalopathie post-vaccinale (0,4-1 cas sur 1 million de doses). L'incidence de l'encéphalite post-vaccinale (dont la cause reste encore incertaine) est 1000 fois plus réduite que celle déterminée par l'infection rougeoleuse naturelle (1 cas sur 1000- 2000 malades de rougeole). On n'a enregistré de séquelles neurologiques importantes ni après convulsions prolongées ni après encéphalite.[2,21] Aucune liaison n'a été identifiée entre l'autisme et le trivaccin ROR même si l'on avait effectué de nombreuses études scientifiques après la dispute déchenchée en Grande Bretagne, en 1998.

## 8. Vaccin antirubéoleux

L'immunoprophylaxie active en cas de rubéole est importante autant pour baisser l'incidence de la maladie que pour prévenir le syndrome de la rubéole congénitale (SRC).

En 1941, l'ophtalmologue australien Norman McAlister Gregg a identifié la liaison entre l'infection rubéoleuse maternelle et la cataracte congénitale apparue chez les nouveaux-nés. Plus tard, on a identifié le potentiel tératogène du virus rubéoleux qui peut déterminer des malformations oculaires (cataracte, glaucome congénital, rétinopathie, microphthalmie) auditives (surdité), cardiovasculaires (défaut septal ventriculaire, canal artériel persistant, coarctation de l'aorte, sténose pulmonaire), troubles du SNC (microcéphalie, retard mental), mais aussi des malformations osseuses, hépatosplénomégalie, etc. En cas des grands enfants au syndrome rubéoleux congénital apparaît le plus souvent le diabète de type 1 ou l'encéphalopathie pareille à la panencéphalite sclérosante subaiguë en évolution. Le produit de conception est d'autant plus affecté que l'infection maternelle survient aux petits âges gestationnels. C'est pourquoi les conséquences de la rubéole apparue dans le premier trimestre de grossesse sont la mort du fœtus, avortement spontané, accouchement prématuré avec fœtus mort ou des malformations multiples. Après le 4<sup>e</sup> mois de grossesse, apparaissent les malformations uniques comme la surdité.

En vue de contrôler / éliminer la rubéole et le syndrome de la rubéole congénitale, plusieurs pays ont adopté une stratégie de vaccination avec 2 doses obligatoires contenant un composant antirubéoleux chez les enfants et les femmes.

Sur le marché il existe plusieurs **produits vaccinaux**:

- **Monovalents**: avec souche virale vivante, atténuée RA 27/3, obtenue sur des cultures de cellules diploïdes humaines WI-38 ou MRC5 (ex: Rudivax-Sanofi Pasteur, Ervevax-GlaxoSmithKline) [22];
- **Associés**: le composant antirubéoleux est associé à celui antirougeoleux, antiourlien ou antivaricelle dans des produits bivalents, trivalents, tétravalents, mentionnés dans le chapitre précédent.

Les formes pharmaceutiques, les conditions de conservation, le schéma d'administration sont similaires à ceux présentés au vaccin antirougeoleux. La vaccination déclenche la réponse immunitaire humorale et cellulaire mais la concentration d'anticorps après-vaccination est plus réduite que celle après-infection naturelle. La séroconversion apparaît chez plus de 95% des personnes vaccinées, avec un effet protecteur pour une période de 10-15 ans. Le titre d'anticorps spécifiques considéré protecteur est de 10 UI/ml.[2,22]

Le vaccin est indiqué pour les enfants dès l'âge de 12 mois mais aussi pour ceux qui vivent dans des collectivités scolaires, d'étudiants, aux filles à la puberté ou aux femmes avant de procréer. Les adultes susceptibles peuvent eux aussi se faire vacciner (ceux qui font partie de l'entourage des femmes enceintes, du personnel médical ou des soins d'enfants) ou bien les femmes séronégatives après accouchement. Il peut être administré après un contact avec le virus sauvage dans les 24 premières heures. L'identification des personnes susceptibles de rubéole ne peut pas être faite à base d'antécédents personnels connus parce qu'il y a de nombreux cas cliniques atypiques, sans avoir le diagnostic de rubéole.

Les **contre-indications** sont pareilles à celles du vaccin antirougeoleux, mais il faut préciser que les personnes avec anaphylaxie à l'oeuf peuvent être vaccinées par le produit monovalent obtenu sur des cellules humaines. De même, les femmes actives sexuellement ne doivent pas rester enceintes minimum 1 mois après l'administration du vaccin antirubéoleux. Et pourtant s'il est administré pendant la grossesse, il n'y a pas d'indication d'avortement.[22] Les enfants avec convulsions dans leurs antécédents seront vaccinés plus tard, après l'âge de 2 ans. L'administration d'immunoglobulines humaines anti-Rho(D) ne représente pas de contre-indications pour la vaccination antirubéoleuse postpartum.

Les **réactions adverses** locales sont mineures. Celles générales incluent: fièvre, pharyngite, éruptions cutanées, céphalée, arthralgies, arthrites, thrombocytopénie ou très rarement polyneuropathie transitoires.

L'apparition des réinfections est à la fois possible chez les personnes vaccinées ou immunisées par voie naturelle, chez les femmes enceintes, mais le risque d'affecter le foetus est inférieur à 5% dans le premier trimestre de grossesse, comparativement à celui de 80% dans l'infection primaire.

La rubéole et le syndrome de la rubéole congénitale peuvent être éradiqués, et la mise en pratique de l'immunisation globale antirubéoleuse crée les conditions nécessaires à la disparition du SRC, 100 ans après sa description. [22]

## 9. Vaccin antiourlien

L'infection ourlienne pose des problèmes au niveau de la population par la morbidité élevée (dans des collectivités d'enfants, de militaires) ou par ses complications sévères: encéphalite apparue en moins de 0,3% des cas d'infection ourlienne, responsable de la majorité des décès; orchite qui intervient en plus de 37% des cas de maladie chez les hommes, après la puberté (à risque d'oligospermie, hypofertilité, rarement stérilité) ou la sourdité permanente, d'habitude unilatérale, environ 1 cas sur 20.000 patients. Même si la pancréatite apparaît en 4% des cas, l'association au diabète n'a pas été prouvée du point de vue scientifique. [23]

Le composant antiourlien a été introduit dans le Calendrier roumain de vaccinations obligatoires en 2004. Les produits vaccinaux actuels contiennent des souches vivantes à faible virulence. Les plus fréquentes souches sont Jeryl Lynn, atténuées par les cultures sur oeufs embryonnés et celles cellulaires d'embryon de poule, la souche RIT 4385 et la souche Urabe Am9 existante dans certains produits japonais ou européens. Ces souches sont incluses dans des vaccins monovalents (Imovax mumps-Sanofi Pasteur), bivalents, trivalents ou tétravalents, présentés d'ailleurs dans les chapitres précédents et visant à la fois la conservation, la forme pharmaceutique, le schéma de vaccination en vigueur.

Après la vaccination avec la souche standard Jeryl Lynn, la séroconversion apparaît chez 94-98% des vaccinés, avec la souche RIT 4385, la réponse immunitaire apparaît chez 92-96% des personnes vaccinées et avec la souche Urabe, en proportion de 95%. La protection est conférée pour 10 ans.[23]

La vaccination est recommandée aux enfants dès l'âge de 12 mois, aux enfants plus grands et adolescents non-vaccinés, aux adultes susceptibles d'oreillons (étudiants, militaires, personnel médical) ou aux membres de la famille des personnes en immunosuppression.

Les **contre-indications** sont celles présentées pour le vaccin antirougeole, quand on a inclus aussi le trivaccin ROR, avec la remarque que les enfants positifs infectés par le VIH peuvent se faire vacciner seulement s'ils n'ont pas de symptômes ou immunosuppression sévère. Ils seront vaccinés à l'âge de 12 mois, pour prévenir la diminution d'une réponse immunitaire alors que l'infection par le VIH évolue. Le diabète sucré en famille n'est pas considéré comme une contre-indication vaccinale.

Les **réactions adverses** les plus fréquentes sont l'état fébrile et la parotidite apparus 10-14 jours après vaccination. Rarement, des réactions allergiques, éruptions cutanées, prurit, purpura, convulsions fébriles, orchite, hypoacousie de perception (1 cas sur 1 million de doses) ou encéphalite (0,4 cas sur 1 million de doses). La méningite aseptique post-vaccinale a une

incidence variable, entre 1 cas sur 800.000 doses, pour la souche Jeryl Lynn et 1 cas sur 11.000 doses, pour la souche Urabe. La souche Urabe semble pourtant conférer un niveau protecteur plus élevé, avec un coût plus réduit, mais avec un caractère réactogène plus fort.[23]

Dans ces conditions, les produits contenant la souche Urabe sont indiqués dans les zones à virus ourlien sauvage et où la couverture vaccinale est réduite, en vue de développer l'immunité de la population et de passer ensuite à la vaccination avec la souche Jeryl Lynn.[2]

Les réinfections par un génotype différent de virus ourlien sont rarement possibles.[23]

## 10. Vaccin antihépatite B

L'hépatite virale B constitue un problème très important de santé, par son risque persistant (en 20% des cas), par son évolution vers des hépatopathies chroniques et hépatocarcinome, à issue fatale dans un intervalle de 15-20 ans, mais aussi par son risque de transmission verticale, surtout dans la période périnatale (infectivité de 70-90% si l'AgHBe est présent ou 5-20% s'il est absent). [24] On estime qu'au niveau mondial, du nombre de 2 milliards de personnes infectées, 257 millions ont une infection persistante, et chaque année on enregistre environ 887.000 décès causés par le VHB.[2,25]

La prévention spécifique active, par l'administration de vaccin antihépatite B, et celle passive, par l'administration d'anticorps spécifiques antiHBs sont très efficaces et visent l'éradication de l'infection par le virus de l'hépatite B. Il faut remarquer le fait que le vaccin antiVHB est le premier produit à effet préventif sur une pathologie oncologique (hépatocarcinome).

Les stratégies de vaccination sont différentes en fonction du caractère endémique de la zone. Dans les pays de forte endémicité ou intermédiaire, l'OMS a recommandé dès 1995 la vaccination des nouveaux-nés, parallèlement à la vaccination des enfants, adolescents ou adultes à risque.

Dans les pays de faible endémicité, la prévention se concentre sur l'immunisation des groupes à risque élevé, des nouveaux-nés dont les mères sont portantes de marqueurs VHB, et dès 1997 sur la vaccination généralisée à la naissance.

Les **groupes de risque** pour l'infection virale par le virus de l'hépatite B sont:

- le personnel médical moyen, supérieur et auxiliaire;
- le personnel militaire, les pompiers, les policiers;
- les personnes ayant des affections hématologiques, rénales, polytransfusées/dyalysées ou celles avec transplantation d'organe parenchymateux;
- le personnel des unités d'assistance de service social pour enfants, celui des prisons ou des institutions pour malades psychiques;
- les personnes ayant un comportement sexuel à risque: homosexuels, bisexuels, prostituées, personnes avec multiples partenaires, patients avec pathologies transmissibles par voie sexuelle;
- les toxicomanes qui utilisent des drogues par voie intraveineuse, les adeptes des tatouages ou piercings;
- les personnes originaires des zones à forte endémicité;
- les nouveaux-nés avec des mères portant des marqueurs VHB;
- les membres de la famille ou l'entourage des personnes infectées par le VHB;

- les voyageurs dans des zones endémiques s'ils envisagent un voyage qui dépasse 6 mois, ceux qui ont des contacts sexuels avec des habitants ou des contacts avec le domaine médical en tant que patients ou membres du personnel médical.[24,26]

L'immunisation peut se faire avec les **produits suivants**:

- **Vaccins de 2<sup>e</sup> génération**, obtenus par recombinaison génétique. Ils contiennent l'AgHBs ADN recombiné sur des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*, où le gène S de synthèse de l'AgHBs est fixé à l'aide d'un plasmide. Les produits existant dans le commerce sont Engerix B-GlaxoSmithKline, Euvax B-Sanofi Pasteur, Recombivax HB-Merck&Co et sont utilisés usuellement en Roumanie.

- **Vaccins de 3<sup>e</sup> génération**, obtenus toujours par ingénierie génétique sur des cultures de cellules animales et contenant la protéine majeure ou moyenne de l'AgHBs. Les vaccins de ce type sont disponibles sur le marché international (GenHevac B-Sanofi Pasteur, Gen H-B-vax-Sanofi Pasteur).

- **Vaccins associés** bivalents (Twinrix-GlaxoSmithKline combine un vaccin antihépatite A inactivé et l'un antihépatite B ADN recombiné); tétravalents (Infarix HepB-GlaxoSmithKline, avec le DTPa + AgHBs ADN recombiné), vaccins penta- avec le composant VPI ou hexavaccins (y compris le composant antiHib).

**Forme pharmaceutique:** flacons (Euvax B) ou seringues préremplies (Engerix B), 1 dose pour enfants (10 µg/0,5 ml) ou pour adulte (20 µg/1 ml). La suspension est opale et nécessite agitation avant utilisation. À conserver à une température entre 2-8°C.

**Administration:** par voie intramusculaire dans la région extérieure de la cuisse (chez les nouveaux-nés, nourrissons et petits enfants) ou intradeltatoïde chez les grands enfants ou adultes.

**Stratégie de vaccination:** En Roumanie, à présent, on combine la vaccination des nouveaux-nés en maternité avec les actions de vaccination des adultes qui font partie des groupes à risque.

- **Vaccination des nouveaux-nés** - Première dose de 0,5 ml par voie intramusculaire dans les 24 premières heures et les 3 suivantes à l'âge de 2, 4, 11 mois, dans le cadre de la vaccination hexavalente. Les nouveaux-nés avec des mères portant des marqueurs VHB sont immunisés à 0, 1, 2, 11 mois et parallèlement à la première dose de vaccin, mais dans une autre région corporelle, on administre im. 0,5 ml d'immunoglobuline spécifique antihépatite B. Le test pour l'AgHBs et les anticorps antiHBs se fait à l'âge de 12-15 mois.[26] La combinaison de la vaccination à prophylaxie passive par l'administration de IgHB prévient la transmission périnatale en 85-95% des cas et confère une protection à long terme. Dans le cas des enfants prématurés avec un poids inférieur à 2000 g et avec des mères négatives pour

l'AgHBs, la première dose peut se faire jusqu'à l'âge de 1 mois ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.[24]

- **Vaccination prophylactique avant-exposition** - Elle concerne les étudiants de l'enseignement médical, éventuellement non-vaccinés antérieurement (Ecoles médicales, Facultés de Médecine, Médecine dentaire, etc). La vaccination vise aussi les adultes à risque, non-vaccinés antérieurement. On administre par voie im. 3 doses de 0,5 ml (chez les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans inclusivement) ou 1 ml (à partir de 15 ans) à un intervalle de 0, 1 et 6 mois du début de la vaccination. La dose est double pour les fumeurs ou ceux avec surpoids. Les patients immunodéprimés (avec infection VIH, hemodialysés chroniquement) reçoivent des doses doubles de 2 ml à un intervalle de 0, 1, 2 et 6 mois. Les anticorps antiHBs apparaissent dans les 1-3 premiers mois après vaccination, avec un titre protecteur supérieur à 100 mUI/ml. La séroconversion efficace apparaît chez plus de 95% des nourrissons, enfants et jeunes immunocompétents. Le risque de vaccination sans immunisation est plus élevé parmi les personnes qui ont plus de 40 ans (avec une réponse immunitaire chez 75% de ceux qui ont plus de 60 ans), parmi les fumeurs, obèses, immunosupprimés ou après un schéma accéléré (0, 7, 21 jours et 12 mois après la première dose). Il est recommandé de faire le test pour les anticorps antiHBs 1-2 mois après la dernière dose vaccinale, surtout pour le personnel médical, les patients à risque de ne pas se faire immuniser (VIH, hémodialysés, etc.) et les partenaires sexuels des personnes positives pour l'AgHBs. La protection conférée contre le VHB et VHD dure minimum 15 ans, mais ce n'est pas valable contre d'autres virus d'hépatite ou d'autres agents pathogènes avec tropisme hépatique. Même après la baisse du titre en dessous de 10 mUI/ml, il existe une protection contre le VHB, grâce à la mémoire immunologique capable de déterminer une réponse anamnétique. C'est pourquoi on ne recommande pas le rappel du vaccin pour la population générale immunocompétente et on le fait seulement pour les catégories à risque.

- **Vaccination prophylactique post-exposition** - Elle concerne le personnel médical à risque professionnel majeur ou les partenaires sexuels des personnes avec hépatite B aiguë ou chronique. Dans le cas d'une exposition accidentelle, pendant l'utilisation de matériaux piquants ou coupants contaminés ou par le contact des muqueuses avec fluides biologiques infectants, on administre de l'immunoglobuline spécifique antihépatite B, 0,06 ml/kg, par voie intramusculaire dans les 24 premières heures du contact infectant. On commence simultanément le schéma de vaccination rapide avec 4 doses dans les 72 premières heures et à 1, 2, 12 mois du contact infectant. Pour ceux qui ont été vaccinés antérieurement contre le VHB, on mesure le titre d'anticorps antiHBs. Au cas d'un niveau protecteur supérieur à 100 mUI/ml, on met en pratique seulement des mesures prophylactiques immédiates comme celles d'antiseptie. Le

personnel médical ayant un titre entre 10 et 100 mUI/ml sera protégé par un rappel. Chez ceux ayant un titre inférieur à 10 mUI/ml on va répéter le schéma de vaccination et/ou on va administrer d'immunoglobulines spécifiques. L'efficacité des IgHB est d'environ 75% dans la prévention de l'hépatite clinique ou de l'infection chronique dans les 7 premiers jours post-exposition (l'idéal c'est dans les 24 premières heures).[24]

**Tableau III - Conduite de prévention après exposition percutanée / par muqueuse au sang - adapté selon [2,26]**

Personne exposée	Recommandations si la source est:		
	AtgHBs+	inconnue / non-testée	AtgHBs-
Non-vaccinée	IgHB+ vaccination (3 doses)	Vaccination (3 doses)	Vaccination (3 doses)
Vaccinée antérieurement, à titre protecteur	Sans mesures de prophylaxie spécifique;	Sans mesures de prophylaxie spécifique;	Sans mesures de prophylaxie spécifique;
Vaccinée antérieurement, à titre non-protecteur	IgHB+ vaccination (3 doses) ou IgHB 2 fois à un intervalle d'un mois;	Si la source appartient aux groupes à risque, on agit de la même façon que pour la source positive;	Sans mesures de prophylaxie spécifique;
Titre antiHBs inconnu	Le test de la personne exposée pour l'Atc antiHBs: -titre protecteur- sans mesures de prophylaxie spécifique; -titre non-protecteur- IgHB+ rappel avec une dose.	Le test de la personne exposée pour l'Atc antiHBs: -titre protecteur- sans mesures de prophylaxie spécifique ; -titre non-protecteur- rappel avec une dose + nouveau test après 1-2 mois.	Sans mesures de prophylaxie spécifique.

**Tableau IV- Conduite de prévention après contact sexuel ou intrafamilial - adapté selon [26]**

Type d'exposition	Immunoprophylaxie
Contact sexuel avec une personne à une infection VHB aiguë;	IgHB+ vaccination (3 doses)
Contact sexuel avec une personne portante chronique de AgHBs;	Vaccination (3 doses)
Contact intrafamilial avec une personne à une infection VHB aiguë;	IgHB+ vaccination (3 doses) au cas d'un contact sexuel ou risque de transmission parentérale
Contact intrafamilial avec une personne portante chronique de AgHBs;	Vaccination (3 doses)

**Contre-indications de la vaccination** - sont réduites. Il est recommandé d'ajourner la vaccination en cas de graves affections fébriles aiguës et d'éviter l'immunisation des personnes avec antécédents d'anaphylaxie à la levure de bière ou après une dose antérieure de vaccin. La grossesse n'est pas considérée une contre-indication.

**Effets secondaires** - mineurs et passagers:

**Réactions locales** - erythème, induration, douleur au site d'injection ;

**Générales** - état subfébrile, céphalée, myalgies, arthralgies, fatigue, troubles digestifs (nausée, douleurs abdominales), manifestations allergiques (prurit, urticaire). Ces réactions sont légères et limitées.

Rare, on a rapporté des troubles neurologiques: encéphalite, paralysies, névrites ou maladies chroniques (syndrome de fatigue chronique, diabète sucré de type 1, pathologie auto-immune), sans montrer une relation causale avec la vaccination. Il n'y a pas assez de données pour prouver une relation causale entre les vaccins recombinés et le syndrome de Guillain-Barré ou les maladies démyélinisantes (sclérose multiple). Le choc anaphylactique est très rare.[24]

## 11. Vaccin antipneumococcique

Au niveau mondial, il y a environ 1,6 millions de personnes qui meurent annuellement à cause de la pathologie invasive déterminée par le *Streptococcus pneumoniae* y compris 1 million d'enfants n'ayant pas encore atteint l'âge de 5 ans. Cet agent étiologique peut déterminer des affections sévères - méningites, endocardites, pneumonies/empyèmes, bactériémies, septicémies mais aussi des affections non-invasives telles les otites moyennes et les infections du trajet respiratoire supérieur.[2]

La morbidité et la mortalité sont assez élevées chez les petits enfants, les personnes âgées, celles avec comorbidité (pathologie chronique cardio-vasculaire, pulmonaire, diabète sucré, cirrhose, alcoolisme) ou chez les immunosuppresseurs (immunodéficiences congénitales, personnes infectées par le VIH, en l'absence anatomique ou fonctionnelle de la rate, la maladie de Hodgkin, lymphomes, myélome multiple, transplantation d'organes, insuffisance rénale ou syndrome néphrotique).

Il existe plusieurs **types de produits antipneumococciques**:

- **Un produit polisaccharide** avec 23 sérotypes qui couvrent plus de 90% des types impliqués dans la pathologie invasive et utilisé en cas des adultes, les personnes âgées et les enfants qui ont plus de 2 ans (PNEUMO23-Sanofi Pasteur), destiné notamment à ceux qui ont une pathologie chronique, aux personnes institutionnalisées, patients splénectomisés ou immunosuppresseurs.

- **Trois produits conjugués** pour les nourrissons avec 7, 10 ou 13 sérotypes (PCV7, PCV10 et PCV13) couvrant 65-80% des types impliqués dans les formes invasives des nourrissons/des petits enfants, mais ces produits préviennent aussi la pathologie non-invasive (otite moyenne, pneumonie pneumococcique). Les antigènes capsulaires sont conjugués à la protéine transporteuse (anatoxine diphtérique, tétanique ou la protéine du complexe de membrane externe méningococcique, etc.) et adsorbés sur phosphate d'aluminium.

**Forme pharmaceutique:** seringue préremplie de 0,5 ml de suspension claire et incolore. Le produit conjugué est livré en flacon à dose unique de 0,5 ml, sous forme de liquide opale. Les deux produits se conservent à une température entre 2-8°C, sans être congelés.

**Administration:** chez les nourrissons, par voie intramusculaire, dans la région de la cuisse, chez les adolescents et adultes, dans le deltoïde.

**Stratégie de vaccination:** En Roumanie, le **vaccin conjugué antipneumococcique** introduit depuis 2013 dans le Programme national d'immunisation (en fonction des ressources financières existantes) est destiné à la prévention des maladies invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës

causées principalement par le *Streptococcus pneumoniae*. Il s'agit de nourrissons et d'enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.

- La primo-vaccination inclut 3 doses de 0,5 ml im. à l'âge de 2, 4, 11 mois;

- Les enfants qui ont plus de 12 mois non-vaccinés antérieurement font 2 doses à un intervalle de minimum 2 mois;

- Les enfants immunocompétents âgés entre 2 et 5 ans font une seule dose et les immunosuppresseurs/avec pathologie chronique sont vaccinés avec 2 doses à un intervalle de minimum 2 mois.

Le vaccin polysaccharide VPP23 est administré par voie intramusculaire, dans le deltoïde (ou sous-cutané chez les patients ayant des troubles d'hémostase), en dose unique de 0,5 ml. Les rappels avec le VPP23 ne sont pas recommandés aux personnes immunocompétentes mais uniquement aux patients à risque de développer une pathologie invasive.

#### **Contre-indications de la vaccination:**

- **Temporaires:** on ajourne la vaccination en cas d'infections des voies respiratoires supérieures ou en états fébriles;

- **Pas de vaccination** pour les personnes avec hypersensibilité à une dose antérieure de vaccin.[2] Le vaccin polysaccharide ne s'administre pas aux personnes qui ont reçu une dose au cours des 5 dernières années mais il est possible de faire vacciner les femmes enceintes au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

#### **Effets secondaires:**

- **Réactions locales:** erythème, tuméfaction, douleur;

- **Générales:** subfébrilité, irritabilité, pleurs persistants, syndrome d'hypotonie-hyporéactivité, éruptions cutanées et rarement, choc anaphylactique.[2] Le vaccin polysaccharide peut déterminer encore des céphalées, myalgies ou asthénie.

L'introduction du vaccin heptavalent conjugué PCV7 chez les nourrissons a déterminé la diminution du taux de portage nasal/pharyngé et de transmission bactérienne avec l'apparition de l'immunité collective et la baisse de la morbidité/mortalité due à des infections streptococciques invasives. Mais l'émergence des sérotypes non-inclus dans le vaccin PCV7 a conduit à l'augmentation du portage et des cas déterminés par les sérotypes non-vaccinaux, fait qui a imposé un nombre plus grand de sérotypes dans les produits vaccinaux plus récents. Dans la majorité des pays européens, le PCV10/PCV13 et PPV23 sont inclus dans les programmes nationaux. Mais ce problème reste toujours en question, même après le remplacement par le vaccin PCV13, fait qui impose la surveillance de la recherche dans le domaine du développement des nouveaux produits biologiques.

## VACCINS UTILISÉS EN CAS DE RISQUE ÉPIDÉMIologique

### 1. Vaccin antigrippal

La grippe reste toujours dans l'attention de la Santé publique à cause de son fort potentiel épidémique et pandémique. À titre d'exemple, la pandémie de „grippe espagnole” de 1918 a causé plus de 20.000.000 de morts au niveau mondial, „la grippe asiatique” de 1957 a provoqué environ 70.000 morts et la grippe « Hong Kong » de 1968 a fait 30.000 morts. [27, 28] Le dernier phénomène mondial de 2009 a causé la mort d'environ 17.000 personnes, dont 4763 dans la région d'OMS de l'Europe (jusqu'en avril 2010) et une mortalité globale de 1-2%. [28, 29]

Dans ces conditions, la vaccination reste la plus importante méthode de prévention/combat, ayant un rôle dans la diminution des coûts médicaux et économique-sociaux.

La vaccination antigrippale doit surmonter certaines difficultés liées à:

- l'existence de 3 types de virus antigrippal: A,B,C, de nombreux sous-types et des variantes qui déterminent l'immunité spécifique;
- la grande variabilité de l'agent pathogène qui permet des modifications permanentes des structures antigéniques (le drift et le shift antigénique);
- l'existence du réservoir extra-humain de virus grippaux.

Dans ces conditions, l'efficacité de la vaccination sera plus grande s'il y a concordance entre la souche virale circulante et celle existant dans le vaccin. En cas de changement majeur de variabilité, le vaccin antigrippal saisonnier à souches déjà circulantes ne sera plus efficace. Une telle situation s'est produite en 2009/2010, quand il y avait à la fois le vaccin monovalent à souche pandémique A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> et celui trivalent saisonnier. Un autre désavantage est l'immunité post-vaccinale de courte durée - maximum 1 année. Malgré ces limites, la vaccination antigrippale a de grands bénéfices pour la population à risque, par la diminution à la fois de la morbidité, des complications et de la mortalité associées à la grippe.

À présent, la composition du vaccin est établie annuellement par une prognose des souches circulantes dans la future saison épidémique, prognose qui est élaborée par les Centres de référence et recherche de la grippe associés à l'OMS. De cette façon, durant le printemps, on établit la formule vaccinale, en été on produit le vaccin et en automne, aux mois d'octobre-novembre, on fait la campagne de vaccination de la population à risque majeur, avant de commencer la saison épidémique d'hiver-printemps de la future année. Il existe des **vaccins antigrippaux monovalents** (à souche pandémique) ou des **vaccins tri / tétravalents saisonniers**. Ces derniers contiennent 2 souches de virus grippal A à potentiel pandémique et 1 ou 2

souches de virus grippal B à potentiel épidémique régional. Pour la saison 2018-2019, dans l'hémisphère nordique, le vaccin antigrippal saisonnier contient 1 souche A/Michigan/45/2015 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09, 1 souche A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 1 similaire à la souche B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88) et 1 souche B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87).

Les principaux **types de vaccins** antigrippaux utilisés sur le marché mondial sont:

- **Vaccins à virus grippal vivant atténué** - adaptés au froid, à utilisation intra-nasale et obtenus par recombinaison génétique (utilisés sur le marché externe);

- **Vaccins à virus grippal inactivé**, avec une bonne immunogénéité mais une plus forte réactogénéité;

- À présent, les **vaccins tri/tetra valents sous-unitaires et fragmentés** se sont imposés sur le marché et ils contiennent seulement des antigènes de surface ou des nucléoprotéines, la protéine M (ex: Influvac / Influvac Tetra - Abbott; Fluarix/Fluarix Tetra - GlaxoSmithKline, Vaxigrip/Vaxigrip Pediatric/Vaxigrip Tetra - Sanofi Pasteur). La majorité des vaccins s'obtiennent par une culture dans la cavité allantoïde des oeufs embryonnés de poule, l'inactivation se faisant par formol, la fragmentation étant chimique.

La réponse immunitaire avec des anticorps anti-hémagglutinine et anti-neuraminidase devient protectrice 2 semaines après l'administration du produit et se maintient de 6 mois à 1 année. L'efficacité dans la prévention de la maladie manifestée cliniquement est de 70-90% chez les personnes saines et de 50-60% chez les vieilles personnes si la formule vaccinale coïncide avec les souches circulantes du virus grippal. De plus, la vaccination prévient jusqu'à 80% des décès causés par la grippe, surtout parmi les personnes âgées.

**Groupes à risque:** Chaque personne qui a plus de 6 mois peut se faire vacciner, mais la prophylaxie active concerne spécialement les catégories suivantes:

- des personnes qui ont plus de 65 ans;
- les personnes accueillies dans des maisons de retraites ou d'autres institutions médico-sociales, des enfants institutionnalisés;
- des enfants et adultes avec des maladies chroniques cardio-pulmonaires (y compris l'asthme bronchique), métaboliques (le diabète sucré), rénales, hémoglobinopathies, anémies, immunodépresseurs congénitaux ou acquis (inclusivement des néoplasies, infections par le VIH);
- des enfants et adolescents traités chroniquement avec Aspirine et qui peuvent développer le syndrome de Reye comme conséquence de la grippe;

- le personnel médical, de l'enseignement, de l'armée, des pompiers, fonctionnaires publics, etc;
- des personnes âgées ou qui s'exposent à des facteurs de risque, en voyageant dans l'hémisphère sudique, entre avril et septembre ou aux tropiques (tout au long de l'année).

Il y a aussi indication de vaccination pour les personnes de soin à domicile, pour les patients à risque ou qui sont membres de la famille d'un tel patient.

**Forme pharmaceutique:** les vaccins antigrippaux utilisés à présent, c'est-à-dire ceux fragmentés, sont livrés sous forme de seringues préremplies d'une dose unique de 0,5 ml ou 0,25 ml (à usage pédiatrique). La suspension est claire, incolore. Ils se conservent entre 2-8°C. D'autres produits vaccinaux sont livrés sous forme de flacon ou pulvérisateur pareil à une seringue, pour application intra-nasale.

**Schéma d'administration des vaccins antigrippaux usuels:**

- 2 doses de 0,5 ml im. ou sc. profonde, à un intervalle de 30 jours, chez les enfants moins de 8 ans non-vaccinés antérieurement;
- 1 dose unique de 0,5 ml après cet âge;
- chez les enfants entre 6 mois et 3 ans, 2 doses de 0,25 ml s'ils n'ont pas été vaccinés antérieurement;
- le site d'injection: dans le deltoïde chez l'adulte/ adolescent ou dans la région latérale de la cuisse chez les enfants ayant moins de 2 ans;
- les personnes avec problèmes d'hémostase seront vaccinées par voie sous-cutanée. Plus récemment il est apparu un produit à usage intradermique (IDflu-Sanofi Pasteur) en dose de 0,1 ml, destiné aux adultes (18-64 ans), y compris ceux qui ont des troubles de coagulation.

**Contre-indications:**

- **Définitives:** réactions anaphylactiques à l'oeuf ou à d'autres composants du vaccin (protéine de volaille, néomicine, formaldéhyde).[30] Les personnes avec hypersensibilité immédiate à l'oeuf ou à d'autres types d'allergie après l'exposition à la protéine d'oeuf doivent être rigoureusement évaluées pour voir si elles peuvent être vaccinées;

- **Temporaires:** en cas de maladies infectieuses aiguës, états fébriles, etc.

**Réactions adverses:** généralement légères et passagères:

- Locales: douleur, oedème, tuméfaction, dans les 2 premiers jours après vaccination;
- Systémiques: fièvre modérée, céphalée, frissons, myalgies, arthralgies (par exemple le syndrome pseudo-grippal). Ces réactions apparaissent dans les 6-12 heures après vaccination et se maintiennent jusqu'à 2 jours;
- Réactions d'hypersensibilité immédiate: urticaire, angioedème, crise d'asthme, anaphylaxie, elles étant associées à l'allergie à l'oeuf;

- Exceptionnellement: névrites, convulsions, thrombocytopénie transitoire, encéphalomyélite ou syndrome de Guillain-Barré;
- Habituellement, les vaccins corpusculaires ont un caractère réactogène plus fort.

Les différences entre les vaccins antigrippaux vivants et ceux inactivés fragmentés sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau V- Comparaison entre les vaccins antigrippaux vivants atténués et inactivés**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Vaccin vivant</b>	<b>Vaccin inactivé</b>
Voie d'administration	Intranasale	Intramusculaire / sous-cutanée
Excipients conservateurs	Sans thiomersal	Certains avec thiomersal
Recommandations de vaccination	Personnes entre 2- 49 ans sans contre-indications d'administration, étant prioritaires les: -personnes entre 25- 49 ans vivant avec des nourrissons de moins de 6 mois; -adultes entre 25- 49 ans faisant partie du personnel médical et des services d'urgence.	Personnes qui ont plus de 6 mois, étant prioritaires les: - vieux qui ont plus de 65 ans; -enfants et jeunes institutionnalisés; -enfants et adultes avec comorbidité chronique (y compris les immunodéprimés); -personnel médical des services d'urgence ou qui soigne des patients à risque; -personnes vivant avec des nourrissons de moins de 6 mois; - femmes enceintes à risque (2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> trimestre) ;
Contre-indications	-Allergie sévère à l'oeuf ou à d'autres composants du vaccin; - Âge moins de 2 ans ou plus de 50 ans; -Immunosuppressions, pathologie chronique préexistante: respiratoire, rénale, cardio-vasculaire, hépatique, hématologique, diabète, asthme bronchique, immunodéficiences; -Enfants de moins de 5 ans avec asthme bronchique ou 1 épisode de wheezing au cours de l'année précédente; -Pathologie du système nerveux avec difficultés de respiration ou déglutition; -Enfants / adolescents traités longtemps avec Aspirine; -Toute personne en contact avec un immunosupprimé; - Femmes enceintes; - Syndrome de Guillain-Barré dans ses antécédents [31].	-Réactions sévères post-vaccination antigrippale précédente; -En pathologie respiratoire modérée et sévère, il faut ajourner la vaccination.
Réactions adverses	-Rhinorrhée, congestion nasale, dysphagie, fièvre, toux; - Troubles gastro-intestinaux; - Fatigue.	- Erythème au site d'injection.

## IMMUNISATION PASSIVE

### DÉFINITION

L'immunisation passive représente le transfert temporaire d'immunité par l'administration d'anticorps préformés sous forme d'immunoglobulines totales, spécifiques ou de sérums spécifiques.

L'immunisation passive concerne généralement les personnes non-immunisées, en situation de risque épidémiologique immédiat ou les personnes avec contre-indications pour certains produits vaccinaux. Il existe la possibilité de combiner l'immunoprophylaxie active et passive en vue de couvrir l'intervalle de temps entre l'administration du vaccin et l'obtention du titre d'anticorps protecteurs post-vaccinaux.

### SÉRUMS SPÉCIFIQUES (ANTITOXINES)

Ce sont des solutions d'anticorps obtenues du sérum des animaux (particulièrement des chevaux) immunisés par antigènes spécifiques. L'immunité est immédiate, ce qui permet leur administration à des fins thérapeutiques mais aussi prophylactiques après exposition. Il y a le risque de réactions anaphylactiques très graves et pour ce fait on essaie de les remplacer si c'est possible, par des immunoglobulines humaines spécifiques.

En Roumanie, on utilise à des fins thérapeutiques des sérums anti-charbon, antibotulique, antidiptérique, ceux antirabiques et antitétaniques étant également inclus dans la prophylaxie post-exposition aussi.

Il existe certaines particularités de l'administration de sérums:

- La dose est fixée selon le but (curatif ou prophylactique), l'âge et le poids;
- L'administration se fait en dose unique pour rendre plus efficaces les sérums et pour diminuer le risque des réactions adverses;
- Les sérums doivent être administrés au plus vite possible parce qu'ils ne peuvent neutraliser que les toxines circulantes et non pas celles déjà fixées sur les cellules;
- La voie d'administration est intramusculaire, dans la région de la cuisse. En cas de réaction anaphylactique, on peut poser un garrot à l'extrémité du membre affecté, ce qui permet l'arrêt temporaire de la pénétration du sérum dans la circulation sanguine et donc la possibilité d'instituer le traitement antichoc. L'administration intraveineuse se fait seulement à des fins curatives, mais avec de multiples précautions;
- Les patients soumis à l'immunisation passive par des sérums doivent être attentivement surveillés dès le début (pour l'intervention d'urgence en

cas de choc anaphylactique) mais aussi dans l'intervalle de 7-10 jours, pour découvrir d'éventuelles réactions tardives.

L'identification des patients à risque élevé d'accidents allergiques se fait par: - Anamnèse ciblée sur les antécédents allergiques personnels;

- Test obligatoire de la sensibilité au sérum par instillation conjonctivale, scarification tégumentaire ou par injection intradermique d'une dilution de sérum (en général 1/100 ou 1/10). Après 30 minutes de l'administration, l'apparition de la congestion conjonctivale ou d'un érythème local, avec un diamètre entre 2-10 mm, accompagné ou non d'un oedème indique un état d'hypersensibilité.[1]

Le schéma minimal de désensibilisation s'applique à des personnes qui présentent un test négatif et auxquelles l'administration du sérum se fait par voie intramusculaire. D'une dilution de sérum physiologique de 1/10, on fait une injection sous-cutanée de 0,25 ml et on attend 30 minutes. S'il n'y a aucune réaction, on continue à injecter 0,25 ml de sérum non-dilué. Après 30 minutes, on fait une dose de 1 ml de sérum non-dilué. Si après l'intervalle de temps mentionné il n'y a aucune réaction, on continue à administrer - par voie intramusculaire - le reste de la quantité de sérum.[1]

En cas d'hypersensibilité, on recourt à la désensibilisation lente qui consiste dans l'administration sous-cutanée successive de petites doses de sérum, à un intervalle de 30 minutes. On commence par une dilution minimale non-réactogène au test et on augmente progressivement les concentrations jusqu'à l'obtention d'un sérum non-dilué. L'apparition de réactions allergiques dans l'intervalle de 30 minutes impose l'administration de la dose précédente à celle qui a provoqué la réaction respective. Le schéma est plus long ou plus court en fonction du degré de sensibilisation du patient. Si la désensibilisation n'est pas efficace, on remplace le sérum par des immunoglobulines spécifiques (si c'est possible).

**Réactions adverses:** sont possibles à cause du contenu protéique équin fort allergène. La fréquence et l'intensité des réactions sériques dépendent de la sensibilité de l'organisme, de la dose de sérum administrée et de l'existence dans les antécédents du patient des inoculations similaires.

Il est possible d'apparaître des **réactions immédiates** telles:

**1. Réaction fébrile non-spécifique:** frissons, fièvre, agitation, douleur, brûlure au site d'injection, 1 heure après l'administration. C'est à cause des pyrogènes non-spécifiques, mais cette réaction disparaît après traitement local et antithermique.[1]

**2. Choc anaphylactique:** apparaît immédiatement après l'administration du sérum par l'intervention des anticorps réagins de type IgE. Les symptômes peuvent être l'éruption urticaire, oedème glottique, bronchospasme, pouls filiforme et hypotension artérielle. La conduite d'urgence implique l'application d'un garrot à la base du membre où l'on a fait l'injection et en fonction de l'aspect clinique, l'administration

d'antihistaminiques, adrénaline, hémisuccinate d'hydrocortisone et si besoin, on prend des mesures de réanimation cardio-respiratoire.

#### **Réactions tardives:**

- **Phénomène d'Arthus:** c'est une réaction de sensibilisation locale due à l'intervention des complexes immuns circulants parus à cause de la réinjection du sérum au même site à des intervalles très courts de temps. Cette réaction se manifeste par une congestion locale qui peut parfois évoluer vers nécrose ou gangrène.

- **Réactions sériques accélérées:** apparaissent dans l'intervalle de 2-5 jours après la sérothérapie et présentent des symptômes pareils à la maladie du sérum;

- **Maladie du sérum:** se manifeste au cours des 6-12 premiers jours après l'administration du sérum, par des états subfébriles, éruptions urticaires, oedèmes au niveau du visage, oedème glottique, arthralgies, névrites, parallèlement à la formation d'anticorps antisérum et de complexes immuns antigènes-anticorps. On administre des antithermiques, antihistaminiques, analgésiques et dans les cas sévères, on impose de courtes cures de corticoïdes.[1]

## IMMUNOGLOBULINES TOTALES

Elles peuvent être administrées en cas de risque épidémiologique immédiat ou en traitement substitutif, dans certaines immunodéficiences. Ce sont des solutions stériles contenant des immunoglobulines humaines G et comprenant tout le spectre d'infections et immunisations des donneurs. Le plasma est collecté de dizaines ou centaines de donneurs négatifs contre le virus hépatite B, C ou VIH.[32]

Dans la prophylaxie de la rougeole, on recommande l'administration intramusculaire de 0,2-0,4 ml/kg, dans les 3-4 premiers jours après un contact infectant, seulement pour les personnes réceptives qui n'ont pas l'âge vaccinable ou avec des contre-indications pour la vaccination anti-rougeole (hypersensibilité à la protéine d'oeuf, immunodéficiences). On y confère une immunité immédiate et elle dure 3-4 semaines.[1,21]

Dans la prophylaxie de l'hépatite virale A on utilise des doses intramusculaires de 0,02-0,06 ml/kg dans les 2 premières semaines après un contact infectant (membres de la famille, personnes avec déficiences mentales institutionnalisées). La protection efficace est conférée pour 3-5 mois en 70-85% des cas. Les immunoglobulines totales peuvent être administrées même avant l'exposition, dans la prophylaxie des touristes réceptifs qui passent plus de 2 semaines dans des zones endémiques de l'hépatite A. (en particulier pour les nourrissons, personnes âgées, immunodépresseurs, personnes avec maladies hépatiques chroniques ou

d'autres comorbidités chroniques). Pour les personnes ayant un déficit en IgA, les immunoglobulines sont contre-indiquées car il y a le risque d'apparition du choc anaphylactique.[32]

Les immunoglobulines de type IgG monomériques administrées par voie intraveineuse sont utilisées en thérapie de substitution des immunodéficiences (hypogammaglobulinémie congénitale, infection VIH), en maladies autoimmunes (purpura thrombopénique idiopathique) ou dans le traitement des maladies sévères avec immunosuppression intra-infectieuse (septicémies, méningites, pneumonies). La dose est de 200-400 mg/kg, en perfusion lente.[1] Un tel produit est Octagam (Octapharma).

## IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES

Elles contiennent des anticorps humains spécifiques contre un certain micro-organisme ou un déterminant antigénique. Dans leur cas, il n'y a pas le risque de réactions anaphylactiques.

On utilise couramment des immunoglobulines antitétaniques (Tetagam P/TETIG-CSL Behring/TEVA Pharm.Works) et antirabiques (Berirab-CSL Behring), les autres étant indiquées dans la prophylaxie et le traitement des maladies infectieuses aux patients à risque majeur:

- Les immunoglobulines anti-virus varicelle-zostérien sont utilisées pour prévenir la maladie post-exposition chez les enfants immunodéprimés-voir le tableau VI;

- Les immunoglobulines anti-virus cytomégalique sont utilisées dans la prophylaxie et le traitement de la maladie cytomégalique pour les receveurs d'organe transplanté (rein, foie, moelle);

- Les immunoglobulines anti-hépatite B sont administrées post-exposition chez les nouveaux-nés dont les mères sont infectées par le VHB ou chez les personnes ayant eu un contact infectant avec des fluides biologiques (personnel médical, après contact sexuel), tout cela se faisant parallèlement à la vaccination anti-hépatite B. Les doses usuelles sont de 0,5 ml administrées par voie intramusculaire dans les premières heures après l'accouchement et de 0,06 ml/kg chez les adultes. Un tel produit intramusculaire porte le nom de ImmunoGam 312 UI/ml solution injectable. Il existe aussi des produits perfusables comme Hepatect CP 50 UI/ml-BioTest Pharma, disponible en Roumanie. L'Association de l'immunoprophylaxie active et passive prévient en 85-95% des cas l'infection aiguë mais aussi l'installation du portage chronique par la transmission verticale (revoir le chapitre sur la vaccination anti-hépatite B).

Les indications d'administration des immunoglobulines sont mentionnées dans le tableau VI.

**Tableau VI - Indications d'administration des immunoglobulines - adapté selon [26]**

Infection	Indication	Type d'immunoglobuline
Tétanos	Exposition importante; Sujet non-immunisé; Infection cliniquement manifestée;	Immunoglobuline spécifique
Rage	Exposition à la rage / à l'animal infecté;	Immunoglobuline spécifique
Virus cytomégalique	Traitement et prophylaxie des infections aux patients transplantés;	Immunoglobuline spécifique
Virus varicelle-zostérien	Enfants immunodéprimés (leucémies, lymphomes, infection par le VIH/ SIDA) sans antécédents personnels de varicelle; Nouveaux-nés avec des mères ayant fait la varicelle 5 jours avant d'accoucher ou 2 jours après avoir accouché; Nouveaux-nés prématurés <28 semaines ou avec un poids <1000 g et prématurés hospitalisés sans antécédents de varicelle;	Immunoglobuline spécifique
Hépatite A	Membres de la famille; Voyageurs dans des pays en voie de développement; Epidémies dans des abris journaliers ou parmi les personnes institutionnalisées;	Immunoglobuline totale
Hépatite B	Exposition cutané- muqueuse au VHB; Contact sexuel avec une personne positive pour le VHB; Prévenir la réinfection VHB après une transplantation de foie suite à l'insuffisance hépatique causée par l'infection;	Immunoglobuline spécifique

## ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

### DÉFINITION

C'est une méthode d'étude et de recherche des facteurs épidémiologiques déterminant et favorisant l'apparition et la répanue des maladies (transmissibles et non-transmissibles) au niveau de la population.

C'est une méthode essentielle d'intervention dans le foyer des maladies transmissibles, mais ayant parfois un but d'investigation des maladies avec étiopathogénie et /ou épidémiologie insuffisamment connues.

Dans le cas des maladies transmissibles, l'enquête épidémiologique se fait autant dans les cas isolés que dans les foyers familiaux ou pour les épidémies d'ampleur. L'enquête peut également viser l'évolution endémique d'une maladie chronique, la présence ou l'apparition des facteurs de risque, la prognose de l'évolution naturelle d'une maladie ainsi que la mise à jour des programmes de prévention et contrôle des maladies et enfin, l'évaluation de l'efficacité des mesures prophylactiques.[33]

Le but final en cas de maladies infectieuses est d'établir et de surveiller la mise en pratique des mesures pour éradiquer le foyer mai aussi la prise de mesures de protection de la collectivité.[34]

### CLASSIFICATION

Il y a plusieurs catégories d'enquêtes:

**Enquêtes épidémiologiques opérationnelles** - de prévention ou de combat (d'urgence). Ce dernier type est effectué par le personnel spécialisé (épidémiologistes, infectionnistes, microbiologistes), en vue d'identifier le processus épidémiologique et de stopper la dissémination de la maladie. C'est d'ailleurs l'enquête la plus fréquente de l'activité épidémiologique.

**Enquêtes épidémiologiques de recherche** - en fait, il s'agit de différentes études: descriptives, analytiques, rétrospectives, prospectives, longitudinales, transversales, séro-épidémiologiques, éco-socio-épidémiologiques ou d'évaluation coût-bénéfice. Ces études peuvent viser l'incidence, la prévalence, la mortalité, les relations de causalité, l'évaluation des facteurs favorisant la maladie ou l'évaluation de l'efficacité économique des actions de prévention et combat.[33]

## ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE COMBAT (D'URGENCE)

Elle se fait surtout en cas de maladies transmissibles, en vue de limiter l'étendue et l'éradication du foyer apparu. Elle comprend 2 étapes:

- l'enquête épidémiologique individuelle (préliminaire);
- l'enquête épidémiologique du foyer (collective / définitive).

### Enquête épidémiologique individuelle

Elle concerne surtout les personnes malades, mais elle peut être faite aussi pour d'autres catégories exposées au foyer:

- suspects;
- porteurs de germes;
- personnes exposées à certains cas;
- anciens malades en convalescence;
- éventuellement, des personnes décédées.

L'enquête sera effectuée par un médecin ou des cadres moyens formés en ce sens, sous la surveillance du médecin. On peut utiliser des formulaires préexistants, mais on préfère une enquête personnalisée, sans les contraintes des formulaires standard et adaptée à la fois aux particularités de chaque situation.

Par une anamnèse détaillée (à l'aide du malade ou des membres de la famille), il faut parcourir certaines étapes:

**1. Identifier la personne après avoir recueilli des données personnelles:**

nom, prénom, âge, sexe, adresse, profession, lieu de travail;

**2. Préciser et caractériser le moment infectant, c'est-à-dire:**

- Préciser le début réel de la maladie (date d'apparition des premiers symptômes / signes de la maladie) et le début apparent (date du premier rendez-vous médical);

- Etablir la période d'incubation (de l'extrême minimale jusqu'à celle maximale);

- Pendant cet intervalle, on cherche à préciser le moment infectant (unique ou multiple) et les circonstances (quand ? / où ? / comment?);

- Par ces moyens, on essaie d'identifier et neutraliser la source d'infection contaminante pour arrêter la dissémination. Il peut y avoir des enquêtes épidémiologiques non-concluantes quand ce but n'est atteint qu'après des investigations profondes, y compris des analyses de laboratoire;

- Pendant cette étape on recueille de nombreuses données visant les premières manifestations de la maladie et son évolution, les antécédents personnels (score Apgar, alimentation naturelle, antécédents vaccinaux, etc.) ainsi que les antécédents pathologiques infectieux/non-infectieux et ceux hérédito-collatéraux, sur les déplacements touristiques ou professionnels en

zone endémique/épidémique, dans les limites maximales de la période d'incubation;

- On demande aussi des renseignements sur les conditions de vie et travail, la façon d'approvisionnement et de conservation des aliments, l'état d'hygiène de la source d'eau, le niveau d'éducation sanitaire des sujets (hygiène personnelle, propreté de la maison), l'existence des animaux domestiques, sinanthropes ou des insectes vecteurs, etc., afin d'identifier la manière de transmission de la maladie.

**3. Trier et enregistrer les contacts:** c'est une étape importante parce qu'elle permet de prendre des mesures de prophylaxie en cas de plusieurs contacts, de limiter les sources d'infection, mais aussi d'éviter l'évolution prolongée dans le foyer. On note dans un tableau le nom, le prénom, l'âge, l'adresse, la profession, le lieu de travail, la date/ le type de contact infectant, les mesures de prophylaxie prises (vaccination, immunoprophylaxie passive, chimiothérapie). Dans cette étape quand on établit les contacts, on tient compte de certains aspects:

- diagnostic présomptif;
- durée maximale d'incubation de la maladie;
- période de contagiosité;
- voies de transmission de l'agent infectieux

suspect.

La perte de certains contacts va prolonger l'existence d'un foyer épidémiologique.

**4. Établir les éléments contaminants du milieu environnemental du malade** (en vue d'arrêter la transmission de l'agent pathogène) - dans cette étape on recourt à de nombreuses investigations de laboratoire. On tient compte de la période de contagiosité du malade (du début jusqu'à son isolement), de toutes les possibilités d'élimination du germe et de son degré de résistance dans le milieu externe. On cherche les éléments contaminants à la maison et au lieu de travail ainsi que dans la collectivité fréquentée durant la période de contagiosité. On prend obligatoirement des mesures d'isolement des malades/suspects (à l'hôpital ou à domicile, en cas de pathologie moins sévère et quand la situation épidémiologique le permet). Les contacts seront en prophylaxie post-exposition et surveillés cliniquement par des investigations de laboratoire. En fonction de l'agent pathogène et la voie de transmission, on prendra des mesures de désinfection, désinsectisation et dératisation (3D).

Après avoir rédigé la fiche d'enquête épidémiologique individuelle, on annonce les autorités sur la situation épidémiologique existante et les mesures préliminaires qui ont été prises.

## Enquête épidémiologique du foyer (collective/ définitive)

Elle a comme point de départ les données fournies par l'enquête épidémiologique individuelle qu'elle vérifie et complète par des investigations de laboratoire et par d'autres informations générales sur le foyer. Elle prend fin à l'éradication du foyer épidémiologique et comprend les étapes suivantes :

1. Recueillir des données générales sur le foyer ;
2. Traiter les données ainsi obtenues;
3. Elaborer des mesures de contrôle;
4. Mettre en oeuvre des mesures d'éradication et surveiller leur efficacité.

Ce type d'enquête se fait par des épidémiologistes en collaboration avec des médecins généralistes, infectionnistes, microbiologistes et d'autres spécialistes, en fonction de la particularité de chaque processus épidémiologique et de chaque forme de manifestation.[33]

**a) Recueillir des données générales sur le foyer:** les données peuvent être recueillies par anamnèse, interview ou observation épidémiologique. Celles-ci sont complétées par un diagnostic certain de maladie infectieuse et par des investigations de laboratoire. L'enquête commence par l'anamnèse clinique et épidémiologique, sans attendre les résultats de laboratoire qui peuvent confirmer ou non la préemption clinique-épidémiologique. On peut récolter l'exsudat pharyngé, nasal, prélever l'urine, le sang, d'autres produits pathologiques, des épreuves d'eau, d'aliments, etc., en fonction de germe et de chaque phase d'évolution de la maladie. De telle manière on peut identifier l'agent pathogène dans les produits appartenant au malade/ suspect/ porteur/contact ou au milieu environnemental, une réponse immunitaire par la croissance en dynamique du titre d'anticorps spécifiques ou, les valeurs pathologiques de certaines épreuves induisent indirectement une certaine pathologie. Pour établir les particularités du processus épidémiologique il faut identifier:

- La source d'infection (humaine ou animale);
- La voie de transmission et les modalités possibles de répandre l'agent étiologique;
- L'état de réceptivité de la population par la connaissance des données sur la distribution selon le sexe, groupe d'âge, densité de la population, morbidité, mortalité, natalité, en fonction de ses déplacements, professions dominantes dans la zone affectée. On insiste sur les catégories à risque (âges extrêmes, différentes catégories professionnelles) ou sur l'existence des collectivités fermées ayant un grand risque de dissémination.

On a également en vue les facteurs secondaires, avec une action favorisante sur le processus épidémiologique:

- Facteurs naturels / environnementaux: recueil d'informations sur le climat, la topographie de la zone, la météo des 3 derniers mois, les sources d'eau utilisées par la population, etc.

- Facteurs économiques et sociaux: niveau économique et social, culturel, d'hygiène, les possibilités d'assistance médicale, mais aussi les voies de communication, le moyen d'approvisionnement en aliments, en eau, l'évacuation des résidus, l'existence des vecteurs, etc.

On recueille encore des données sur l'évolution des maladies transmissibles au cours des dernières années dans la zone respective. S'il y avait des épidémies de rougeole les 2-3 dernières années, le risque d'apparition d'une nouvelle épidémie est fort réduit, car cela confère une immunité de durée et nécessite un intervalle plus grand de temps pour accumuler de nouveaux récepteurs. Par contre, une épidémie de dysentérie bacillaire les 2-3 dernières années augmente le risque d'apparition d'une nouvelle épidémie à cause du grand nombre d'excréteurs de *Shigella* existant au niveau de la population.

Toutes ces données aident à prognoser le potentiel d'étendue du processus épidémiologique actuel, à trouver des méthodes d'arrêter la transmission et à protéger la population.

2. **Traiter les données obtenues:** toutes les informations doivent être systématisées, sélectionnées et interprétées à l'aide de:

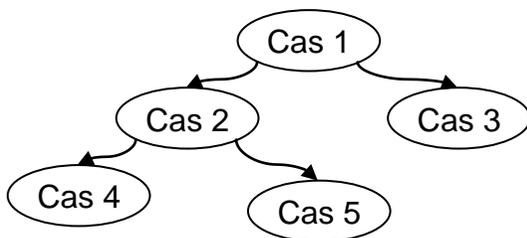
- **Tableaux chronologiques des maladies:** où l'on note les anciens malades et les actuels, dans l'ordre chronologique du début réel des maladies, en y mentionnant le nom, le prénom, l'âge, le sexe, l'adresse, la profession, le lieu de travail / la collectivité fréquentée ainsi que les dates de dépistage, de déclaration, d'isolement, de guérison ou de décès. On peut noter aussi la forme clinique de la maladie, son évolution, des remarques sur les particularités du cas. On mentionne dans le même tableau, mais séparément, les suspects, les contacts ou les porteurs de germes du foyer.[34] Grâce à ce tableau, on peut calculer certains indices concernant l'efficacité du personnel médical impliqué dans la surveillance des maladies infectieuses. L'indice de dépistage est représenté par le nombre de jours qui sont passés du moment de l'infection jusqu'au dépistage de la maladie, y compris le premier jour de maladie et le jour du dépistage; pour l'indice de déclaration / l'indice d'isolement on fait le même calcul, mais on se rapporte au jour du dépistage. Ce tableau peut mettre en évidence le moment infectant ou la modalité de transmission de l'agent pathogène.

- **La représentation topographique des maladies:** sur le plan topographique de la localité / du bâtiment où il y avait les maladies, on note tous les cas malades sous forme de fractions encerclées. Le numérateur est représenté par le nombre d'ordre du cas noté dans le tableau chronologique et le dénominateur représente la date du début réel de la maladie (jour et mois). Ex: 1/18.06. D'habitude, chaque cas est noté à côté du domicile ou du lieu de

travail; c'est rare quand on utilise d'autres critères. Un grand nombre de cas dans une certaine zone peut donner une image sur une possible modalité de transmission.

- **La représentation graphique de l'évolution des maladies:** à l'aide des graphiques linéaires ou histogrammes dont l'abscisse contient les unités de temps (jours, semaines, mois, années) et l'ordonnée le nombre de cas. Ces graphiques mettent aussi en évidence la répartition des cas selon différents critères (sexe, âge, profession, etc). Ces représentations servent à observer l'évolution du foyer, l'existence des moments infectants communs et d'autres aspects plus difficiles à voir.

- **Le schéma de filiation des cas:** c'est un graphique qui représente les liaisons entre les maladies durant la limite maximale d'incubation. On a en vue la transmission de la maladie d'un cas primaire à 2 ou plusieurs cas secondaires. Quand le cas secondaire est responsable de la transmission de la maladie, il devient primaire pour les prochains cas. Il s'agit d'un arbre généalogique des maladies du foyer exemplifié ci-dessous:



**Figure no.1. Exemple de filiation des cas**

**3. Fixer des mesures de contrôle:** cette étape se fait à partir d'un diagnostic épidémiologique qui doit identifier l'agent pathogène, la source d'infection, les voies de transmission, l'état de réceptivité/ résistance de la population, les facteurs secondaires favorisant et les éléments de pronostic épidémiologique. Le plan de combat de la maladie concerne:

- **La neutralisation des sources d'infection:** par l'identification précoce des malades, l'isolement obligatoire dans l'hôpital ou à domicile et la déclaration du cas.[35] La conduite envers les suspects est similaire à celle envers les malades, mais avec isolement séparé, jusqu'à la confirmation ou non du cas. Les contacts doivent être isolés à domicile ou en collectivité (isolement moral), surveillés attentivement - du point de vue clinique et par investigations de laboratoire, éventuellement en arrêt temporaire de travail ayant un risque épidémiologique. Comme prophylaxie post-contact, on fait appel à des méthodes actives (vaccinations), passives (administration de sérums/ immunoglobulines) ou chimioprophylaxie. Les mesures envers les porteurs de germes comprennent le dépistage actif, le

contrôle médical périodique-clinique et de laboratoire, le traitement de stérilisation, l'exclusion temporaire ou définitive des secteurs à risque (approvisionnement centralisé en eau potable/alimentation publique/collectivités d'enfants). Dans certains cas, il faut neutraliser les sources extra-humaines de germes.

- **L'interruption de la transmission dans le foyer:** on y fait la décontamination courante et terminale, par la destruction des germes d'excrétions du malade ou du milieu environnemental (air, objets, surfaces, eau, aliments). Dans certains cas on peut faire la désinsectisation pour détruire les insectes vecteurs (mouches, poux, puces, moustiques, tiques, cafards) ou la dératisation pour détruire les rongeurs. On peut aller jusqu'à la fermeture de certains points d'alimentation publique, à la quarantaine de certaines collectivités ou des unités médicales hospitalières. En plus, on intensifie les programmes d'éducation sanitaire des personnes du foyer, afin de respecter les règles d'hygiène personnelle et collective. Ces personnes seront informées du point de vue théorique sur les modalités de transmission de la maladie, les symptômes du début, les possibilités de prévention et seront également conseillées à adopter une conduite anti-épidémique.

- **La baisse de la réceptivité de la population:** par des mesures non-spécifiques (augmenter la résistance générale par un régime alimentaire adéquat, riche en vitamines, éviter les contacts infectants, la sur-sollicitation physique et psychique, respecter le programme de repos, les règles d'hygiène personnelle/collective) ou des mesures spécifiques (immunoprophylaxie active/passive, chimioprophylaxie).

- **L'élimination des influences négatives exercées par les facteurs secondaires.**

Toutes les mesures conçues doivent être concrètes et viser des responsabilités directes et des délais clairs.

**4. L'application des mesures d'éradication et la surveillance de leur efficacité:** après avoir fait le plan d'éradication du foyer, on a en vue la mise en pratique des mesures et leur efficacité. On établit la durée de la surveillance du foyer, la date et la personne qui déclare avoir éradiqué le foyer et la fin du processus d'analyse des mesures prises. S'il n'y a plus de nouveaux cas parus après la période d'incubation maximale, tout en prenant en compte la date de l'isolement du premier cas du foyer, on certifie que les mesures prises ont été correctes.

On peut affirmer qu'un foyer a été éradiqué si dans la zone affectée il n'y a plus de porteurs de germes ou d'autres cas parus.

On joint à la fiche finale de l'enquête le tableau chronologique des maladies, la représentation topographique, la filiation des cas, les graphiques avec l'évolution du foyer, le tableau des contacts, les résultats des investigations de laboratoire et toute autre information utile sur le foyer respectif.

## DÉCONTAMINATION/ STÉRILISATION

### DÉFINITIONS

**Le nettoyage** c'est une méthode préliminaire de décontamination qui vise à enlever à la fois les micro-organismes existant sur les surfaces et objets, la poussière et les substances organiques.

**La décontamination** c'est le processus par lequel on détruit entre 90-99,9% des micro-organismes existant sur des objets inertes (sauf les spores bactériennes). Le terme plus ancien de „désinfection”, encore beaucoup utilisé, est considéré impropre pour un support non-vivant qui ne peut pas être exposé à l'infection.

**L'antisepsie** c'est le processus par lequel on détruit temporairement la majorité des germes existant sur des tissus vivants (téguments/muqueuses intègres ou lésés).

**Le biocide** est un agent chimique à large spectre qui rend inactifs les micro-organismes des tissus vivants ou inertes. Les termes ayant comme suffixe „cide” indiquent une action de destruction (ex: un germicide c'est une substance qui tue les micro-organismes). Le terme de germicide inclut à la fois les antiseptiques et les décontaminants.[36]

**Les virulicides, fungicides, bactéricides, sporicides et tuberculocides** sont des biocides qui tuent le type de micro-organisme indiqué par le préfixe.

**Les antiseptiques** sont des germicides qui s'appliquent sur des tissus et téguments vivants alors que **les décontaminants** s'appliquent seulement sur des objets non-vivants car ils sont nocifs pour la peau ou les tissus.

**La stérilisation** c'est une méthode par laquelle on élimine/détruit tous les micro-organismes à forme végétative ou sporulée.

### DÉCONTAMINATION PAR DES MOYENS MÉCANIQUES – LE NETTOYAGE

L'hygiénisation commence par le nettoyage. Les matières organiques (huiles, graisses, glucides, protéines) représentent une source d'accumulation et de développement des germes et pourtant, elles empêchent le contact physique entre le décontaminant et la surface qui doit être décontaminée/stérilisée. Pour un nettoyage efficace, il est nécessaire de savoir le type de substance qui doit être enlevée, de sorte qu'on puisse bien choisir l'agent de nettoyage.

Durant le processus de nettoyage, les substances doivent être premièrement sous forme soluble ou en suspension et ensuite, enlevées. De cette façon le sucre et une partie des substances anorganiques peuvent se dissoudre et se faire enlever à l'eau. Il en va de même pour la majorité des particules de nourriture qui peuvent être suspendues et enlevées à base d'eau. On utilise de l'eau tiède, à une température de 34-35°C, quand la force d'émulsion et de dissolution est plus grande. À une température supérieure à 55°C, les protéines coagulent et deviennent adhérentes au support. Les substances qui ne sont pas solubles dans l'eau restent sous forme de biofilms fins ou dépôts.[37] C'est pourquoi les surfaces qui contiennent des huiles et des graisses ont besoin d'agents de nettoyage ayant une plus grande force d'émulsion (détergents, savons) et pour celles qui contiennent des protéines, il est nécessaire d'avoir des agents de chloration ou très alcalins (ex: hypochlorite de sodium).

Dans le processus de nettoyage, il y a aussi d'autres facteurs importants comme la température, la dureté de l'eau, le pH, la durée du contact de l'agent de nettoyage avec la surface.

Les principales méthodes utilisées dans cette étape sont:

**1. Le lavage:** on utilise de l'eau tiède, des détergents ou savons, en fonction de la nature des substances à faire enlever. Le nettoyage peut être associé à certaines méthodes mécaniques (agitation, frottement). Il est important de respecter la durée de mouillage, lavage et rinçement.

**2. L'essuyage humide des surfaces:** on le fait à l'aide des lavettes avec détergent/décontaminant.

**3. L'aspiration:** dans le milieu hospitalier il est permis de faire seulement l'aspiration humide.

**4. Autres méthodes:** aération, balayage humide, brossage, secouement (ces derniers ne sont pas permis dans des lieux agglomérés).

Le nettoyage se fait manuellement ou automatiquement. La méthode manuelle consiste dans un frottement à brosses ou lavettes, suivi d'une fluidisation avec ou sans pression de l'eau. La méthode mécanique ou automatique se fait avec des appareils à ultrasons ou machines de décontamination.

En cas de nettoyage à ultrasons, la propagation dans l'eau détermine la destruction des liens entre les particules et les surfaces.

Pour les instruments de nettoyage, on utilise des détergents avec un pH neutre (7) car il ne détruit pas les métaux ou les autres matériaux dont les instruments médicaux sont faits (ex: endoscopes flexibles).[37]

Les matériaux utilisés sont:

- des savons;
- des détergents cationiques;
- des détergents anioniques;
- des détergents neutres.

**Les détergents** sont des substances chimiques organiques synthétiques qui ont un composant hydrophile et un autre hydrophobe ayant une action tensioactive, d'émulsion des graisses dans des solutions à base d'eau. La partie hydrophobe, d'habitude une chaîne de carbone de type alkyle ou alkyl-aryle fait des liens hydrophobes (Van der Waals) avec les particules d'huile ou graisse qui sont sur les surfaces à nettoyer. La partie hydrophile, avec une charge électrique ou des groupes polaires, fait des liens polaires avec les molécules d'eau. Pendant l'agitation, les particules de graisse liées au détergent se détachent de la surface à nettoyer et passent dans la solution sous forme d'émulsion qui peut être ainsi facilement enlevée. Les détergents peuvent être mousseux, émulsionnés, dispersant ou stabilisant les dispersions. Une action très importante de ces détergents est celle de détruire les membranes lipophiles des micro-organismes quand on dénature et on rend inactives les enzymes existant dans les membranes. Pareil, les détergents ioniques s'attachent aux protéines chargées électriquement, en les rendant dénaturées.[38]

Ces deux actions combinées, de destruction et dénaturation des membranes cellulaires et des protéines sont à la base des actions germicides des détergents. Celles-là sont secondaires à celles principales, de nettoyage.

Pour renforcer la capacité de nettoyage des détergents, on y ajoute des additifs dans leur composition, comme par exemple:

- la carboxyméthylcellulose qui forme une couche protectrice sur les surfaces nettoyées et empêche par la suite la misère;
- les pyrophosphates, tripolyphosphates, silicates utilisés pour l'eau dure, car ils forment des sels solubles avec  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  dans l'eau, ce qui empêche le processus de précipitation et formation de la mousse;
- les abrasifs: pour le polissage des surfaces;
- les agents moussants: ils font et maintiennent la mousse;
- les oxydants: pour le blanchiment (par exemple, les perborates);
- les enzymes (peptidases, amylases, lipases): pour l'hydrolyse des protéines, glucides et lipides;
- les agents de modification du pH: en vue d'obtenir un pH adéquat, nécessaire à faire enlever une certaine substance;
- les odorisants.

Une qualité de plus en plus recherchée c'est la biodégradabilité des détergents que l'on espère être maximale, près de 100%. [39]

**Les détergents anioniques:** ce sont des sels de Na ou K des acides alkyle ou alkyle-sulfonique où le composé hydrophile est chargé négativement -  $\text{OSO}_3^-$  (sulfate) ou  $-\text{SO}_3^-$  (sulfonate). A la différence des savons, les détergents inclus dans cette catégorie peuvent être utilisés en solution acide, avec de l'eau dure, parce que les sulfonates de calcium et magnésium sont solubles dans l'eau.

Les plus utilisés détergents anioniques sont:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3^-\text{Na}^+$   
dodécylsulfate de sodium

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-\text{Na}^+$   
dodécylarylesulfonate de sodium

Ils ont une action émulsionnante par l'entraînement des lipides/cellules superficielles et bactéries colonisatrices se trouvant sur les surfaces à nettoyer et par leur élimination avec la mousse formée. Le détritisme protéique et le pH acide diminuent leur efficacité. Ce sont des bactéricides pour *Staphylococcus* spp. et *Streptococcus pneumoniae*. Ils sont utilisés pour le nettoyage des pavés, toilettes ou de la verrerie.

**Les détergents cationiques:** ce sont des sels d'ammonium quaternaires où le composé hydrophile est chargé positivement, étant représenté par l'ion ammonium  $-\text{NH}_3^+$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ .

Les plus utilisés détergents cationiques sont:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$   
chlorure de dodécylammonium

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Br}^-$   
bromure d'hexadécyltriméthylammonium

Outre leur action émulsionnante, ces détergents ont aussi une bonne action germicide-bactéricide, fongicide et partiellement virulicide. Le spectre d'action est sélectif, surtout sur des germes gram positifs et moins sur des germes gram négatifs. La présence des substances organiques n'influencent pas leur efficacité, mais par contre, un détergent anionique l'inhibe.

**Les détergents non-ioniques (neutres):** ce sont des éthers ou esters de certains acides gras ou alkyle acides supérieurs, contenant un ou plusieurs groupes  $-\text{OH}$  comme composé hydrophile où ce composé n'a pas de charge électrique. Par la suite, l'action détergente de ces composants est indépendante du pH de la solution ou de la présence d'autres ions. A titre d'exemple:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$   
pentaerythrityl palmitate

Ils sont utilisés au nettoyage des pavés, du mobilier ou de la vaisselle.

### À retenir:

- Il n'est pas permis de combiner les produits de nettoyage et la distribution par sections doit se faire en fonction de l'emballage original, tout en gardant l'étiquette;
- Il faut garder les matériaux dans des espaces pavés/avec des murs faciles à nettoyer, ayant une aération naturelle et une humidité optimale, tout en bon ordre;
- L'infirmière en chef, en collaboration avec le personnel CCLIN établissent, surveillent et vérifient le programme de décontamination du département.[40,41]

## DÉCONTAMINATION PAR DES MOYENS PHYSIQUES

### 1. Chaleur sèche:

- **Flamber** l'anse bactériologique. **On ne fait pas** cette opération avec les instruments médicaux, les aiguilles, etc;

- **Incinérer** les déchets, les pièces anatomiques, les cadavres d'animaux de laboratoire.

### 2. Chaleur humide:

- **Pasteuriser** les liquides à des températures entre 55-95°C: on détruit par cette méthode 90-95% des micro-organismes pathogènes;

- **Laver** à des températures de 60-95°C (linge, vaisselle, verrerie de laboratoire);

- **Bouillir** de l'eau à 100°C: on détruit en 10-20 minutes toutes les formes végétatives et certaines formes sporulées moins résistantes. Ce procédé s'applique aux aliments, à l'eau, au linge, aux couverts ou à la vaisselle;

- **Repasser à vapeur** le linge et les vêtements: on détruit les formes végétatives en 5-10 minutes ainsi que les spores en 50 secondes.

- **Rayons ultraviolets:** la longueur d'onde des rayons UV s'étend entre 210 nm et 328 nm et l'effet bactéricide maximal en est situé entre 240-280 nm. Les lampes UV à base de vapeurs de mercure émettent des rayons avec  $\lambda = 253.7$  nm, une valeur qui se retrouve dans l'intervalle bactéricide optimal. Cet effet est dû à la destruction de l'ADN par la formation de dimères de thymine.

Les rayons sont utilisés dans la décontamination de l'eau potable, des implants de titane, des lentilles de contact. De même, les lampes UV sont utilisées pour la décontamination de l'aéro-microflore ou des surfaces lisses des laboratoires, blocs opératoires, salles d'isolement, chambres stériles (par des lampes à rayons directs ou indirects).

Les rayons gamma et les ultrasons sont utiles dans le processus de désinfection/stérilisation industrielle des médicaments et des aliments.

## DÉCONTAMINATION PAR DES MOYENS CHIMIQUES

Le processus de décontamination doit créer des conditions pour empêcher la présence et la multiplication des bactéries. Celles-ci se multiplient très vite et s'adaptent très facilement (deviennent résistantes) à l'action de certaines substances chimiques. C'est pourquoi la bactérie qui résiste à un agent chimique donne naissance à une autre colonie de bactéries résistantes à l'action de l'agent respectif, ce qui le rend inefficace sur la zone affectée. Pour cette raison, on met en question l'efficacité des méthodes

d'impregnation avec des bactéricides pour les vêtements ou les surfaces des espaces médicaux.[39]

**Les facteurs qui influencent la décontamination chimique sont:**

- Le spectre et le pouvoir germicide du désinfectant;
- Le nombre de bactéries existant sur le support traité;
- La quantité de matériel organique du support (l'existence du biofilm);
- La nature du support;
- La concentration du décontaminant;
- La durée du contact, la température;
- Le pH : - il peut y avoir une activité optimale à un pH acide (phénols, halogènes);
  - il peut y avoir une activité optimale à un pH alcalin (glutaraldéhyde, sels d'ammonium quaternaires);
  - l'activité est optimale à un pH neutre (chlorhexidine);
- La stabilité du produit (l'hypochlorite de sodium est très instable);
- La corrosivité: les hypochlorites sont corrosifs pour les métaux;
- La toxicité: la formaldéhyde et la glutaraldéhyde sont toxiques.[40]

**Le choix du décontaminant chimique se fait en fonction de certains critères:**

- Etre efficace, avec un grand pouvoir bactéricide;
- Sans être neutralisé par des détritux protéiques;
- Donner naissance à des combinaisons stables;
- Etre facile à préparer/appliquer/stocker/transporter;
- Sans être corrosif et sans avoir d'effets nocifs;
- Etre le moins toxique possible;
- Sans odeur trop forte;
- Etre biodégradable.[40]

**Tableau VII - Classification de la décontamination par des moyens chimiques - adapté selon [40]**

Niveau de décontamination	Propriétés
<b>Décontamination de haut niveau</b>	- Détruit toutes les formes végétatives et un grand nombre de spores bactériennes jusqu'à $10^{-4}$ ; - Durée du contact: 20 minutes - 1h; - Glutaraldéhyde 2%, de l'eau oxygénée 6%, acide peracétique, hypochlorite de sodium 5,25%.
<b>Décontamination de niveau moyen</b>	- Détruit <i>M.tuberculosis</i> , les formes végétatives bactériennes, la majorité des virus et fonges, sauf les spores bactériennes; - Durée du contact: au moins 10 minutes; - Phénols, iodophores, alcools, générateurs de chlore.
<b>Décontamination de faible niveau</b>	- Détruit la majorité des formes végétatives bactériennes, certains virus, fonges, sauf les spores bactériennes, les microbactéries, les moisissures et les virus sans enveloppe; - Durée du contact: moins de 10 minutes; - Phénols, iodophores, alcools, hypochlorite de sodium 5,25%.

**Tableau VIII - Classification des instruments médicaux selon le type de décontamination exigé - adapté selon [40, 42]**

Type d'instruments médicaux	Méthode de décontamination/ stérilisation
<b>Instruments médicaux critiques</b>	Ils ont un grand risque d'infections. Ces instruments doivent être parfaitement stériles car ils entrent en contact avec des tissus et vaisseaux. On y inclut les instruments chirurgicaux, cathéters cardiaques et urinaires, les implants et les sondes utilisés dans les cavités stériles du corps, etc. Pour réutiliser ces instruments, il est nécessaire de faire la <b>décontamination et ensuite, la stérilisation</b> . Pour les objets sensibles à une certaine température, on fait la stérilisation avec oxyde d'éthylène, plasma gazeux d'eau oxygénée ou avec des agents chimiques stérilisants comme par exemple: des solutions avec $\geq 2,4\%$ glutaraldéhyde ou avec $0,95\%$ glutaraldéhyde et $1,64\%$ phénol, de l'eau oxygénée $7,5\%$ , de l'eau oxygénée $7,35\%$ avec $0,23\%$ acide peracétique, acide peracétique $0,2\%$ , acide peracétique $0,08\%$ avec $1,0\%$ d'eau oxygénée.
<b>Instruments médicaux semi-critiques</b>	Ce sont des instruments qui viennent en contact avec des muqueuses (sauf la muqueuse périodontale) ou avec des solutions de continuité de la peau - endoscopes, laryngoscopes, cystoscopes, tubes endotrachéaux, équipement d'anesthésie/respiration assistée. Ces dispositifs ne doivent pas contenir de micro-organismes, sauf un petit nombre de spores bactériennes. Cette catégorie d'instruments exige une <b>stérilisation chimique ou décontamination de haut niveau</b> , en utilisant des désinfectants chimiques tels: la glutaraldéhyde, l'eau oxygénée, l'orthophthaldéhyde, l'acide peracétique avec de l'eau oxygénée. Les thermomètres oraux/rectaux, les baignoires d'hydrothérapie nécessitent une <b>décontamination de niveau moyen</b> .

<b>Instruments médicaux et environnement non-critiques</b>	<p>Ce sont les objets qui viennent en contact avec la peau, celle-ci étant une barrière efficace pour la majorité des micro-organismes. Il y en a deux catégories:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instruments à soin du malade: stéthoscopes, bassins de lit;</li> <li>- Surfaces: paviments, cadre du lit, balustrades, mobilier, etc.</li> </ul> <p><b>Le niveau de décontamination utilisé est moyen ou faible.</b></p> <p>L'avantage de ce type d'objets est qu'ils peuvent être décontaminés sur place, en utilisant les désinfectants suivants: l'alcool éthylique ou isopropylique 70-90%, l'hypochlorite de sodium (5,25-6,15%) dilué 1:500, le détergent à phénol ou iodophore, le détergent aux sels d'ammonium quaternaires. Ces désinfectants sont efficaces pour détruire certaines formes végétatives de bactéries (ex. <i>Listeria</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i>, entérocoques résistants à la vancomycine, <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline), des champignons (ex. <i>Candida</i>), des micobactéries (ex. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>) et des virus (ex. Poliovirus), à une durée d'exposition de 30-60 secondes.</p> <p>En cas de décontamination des surfaces à l'aide des torchons ou des lavettes, sans être bien propres ou sans changer à temps de solution désinfectante (après avoir nettoyé 3-4 chambres ou après un intervalle de 60 minutes), on risque de contaminer l'entière unité médicale.</p>
--	--

**Tableau IX - Classification du milieu hospitalier du point de vue du risque de contamination et de la méthode de décontamination utilisée- adapté selon [40]**

Risque	Méthode de décontamination
<b>Risque minimum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Murs, planchers, plafonds, lavabos, canal d'égout, armature de lit, placards;</li> <li>- NETTOYAGE, + DÉCONTAMINATION de faible, moyen et haut niveau, au cas où il y aurait des produits biologiques ;</li> </ul>
<b>Risque faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objets venant en contact avec la peau intacte: stéthoscopes, manchette du tensiomètre, vaisselle, objets sanitaires;</li> <li>- NETTOYAGE, + DÉCONTAMINATION de faible, moyen et haut niveau, au cas où il y aurait des produits biologiques ;</li> </ul>
<b>Risque moyen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objets venant en contact avec les muqueuses: thermomètres, endoscopes, équipement pour respiration assistée;</li> <li>- Objets contaminés;</li> <li>- Objets utilisés chez les patients immunodéprimés;</li> <li>- DÉCONTAMINATION de haut niveau, STÉRILISATION CHIMIQUE;</li> </ul>
<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objets venant en contact avec des solutions de continuité de la peau/des muqueuses ou qui sont introduits dans des zones stériles: aiguilles, cathéters, instruments chirurgicaux, implants;</li> <li>- STÉRILISATION.</li> </ul>

### **Règles de bon usage de la décontamination:**

- Elle ne remplace ni le nettoyage ni la stérilisation;
- **La décontamination précède le nettoyage** dans le foyer ou quand des matières organiques sont présentes sur un support;
- Il est recommandé d'alterner les substances pour prévenir la résistance;
- Il faut respecter la concentration efficace, la durée d'action;
- On utilise des solutions fraîches, avant la date de péremption;
- On fait le contrôle chimique et microbiologique des solutions désinfectantes;
- Il faut respecter les règles de sécurité au travail.[40]

La décontamination peut être: - **prophylactique;**

- **dans le foyer** (quand on utilise seulement des décontaminants de haut niveau) et elle a deux formes: courante et terminale.

**La décontamination prophylactique** a pour but de prévenir l'apparition et l'étendue des maladies transmissibles au niveau de la population (décontamination de l'eau potable, des résidences, des moyens de transport en commun, etc).

**La décontamination dans le foyer**, la forme **courante, habituelle:** se fait dans l'espace où il y a un cas confirmé ou suspect de maladie transmissible, durant la période de contagiosité, mais aussi autour des contacts et porteurs de germes. Le processus concerne les produits biologiques pathologiques provenant du malade ou du porteur, mais aussi l'environnement du malade y compris les objets de son espace.

**La décontamination dans le foyer**, la forme **terminale:** se fait une seule fois, après le départ du patient ou du porteur dans un espace.

Elle s'effectue:

- Dans les sections de maladies transmissibles, après avoir eu des cas de maladie déclarés de façon nominale;
- Dans les foyers d'infections nosocomiales/avec des germes multirésistants;
- Dans les sections avec des patients immunodéprimés (néonatalogie, hématologie, oncologie, transplantés, brûlés);
- Dans des blocs opératoires, salles d'accouchement, unités de soins intensifs;
- Aux services d'urgence, ambulance, etc.

Les micro-organismes qui exigent une décontamination terminale sont:- *Mycobacterium tuberculosis*;

- Entérobactéries ou germes non-fermentants sécréteurs de  $\beta$ -lactamase;
- *Staphylococcus aureus* résistant à pénicilline;
- Streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A;
- Virus hépatite, virus poliomyélite, etc.

## Classes de décontaminants

Les principaux types de désinfectants chimiques comprennent: des alcools, du chlore et des produits chlorés, des aldéhydes (formaldéhyde, glutaraldéhyde, orthophthaldéhyde), de l'eau oxygénée, iodophores, acide peracétique, phénols, sels d'ammonium quaternaires.[38] La majorité sont utilisés séparément mais il existe aussi des associations (ex. de l'eau oxygénée et de l'acide peracétique). Le personnel qui travaille avec les décontaminants et surtout avec du chlore, de la formaldéhyde ou glutaraldéhyde doit réduire au minimum la durée de contact et doit utiliser des moyens de protection (gants, masques, ventilation).

### 1. ALCOOLS

Les alcools utilisés sont: l'alcool éthylique et l'alcool isopropylique. L'activité bactéricide optimale apparaît aux concentrations de 60-90% de solution dans l'eau (volume/volume) et se réduit brusquement quand les concentrations baissent en dessous de 50%. L'action bactéricide se fait par la dénaturation des protéines (déshydratation avec perte de la conformation et agrégation). Ils ont une action bactéricide, tuberculocide, fongicide, virulicide. *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *E.coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* sont détruits en 10 secondes. L'alcool éthylique rend inactifs tous les virus lipophiles (herpès, vaccinia, influenza virus) ainsi que des virus hydrophiles (adénovirus, entérovirus, rhinovirus, échovirus, astrovirus, VHB, VIH, rotavirus, moins le VHA ou poliovirus).[32]

Comme un désavantage à mentionner: les alcools sont inflammables, ils s'évaporent facilement, détruisent le caoutchouc ou d'autres matériaux plastiques.

Ils sont utilisés dans la décontamination des surfaces et des instruments (thermomètres oraux, rectaux, stéthoscopes, laryngoscopes), dans l'antisepsie des téguments (mains, site d'injection du traitement parentéral).

### 2. SUBSTANCES QUI DELIVRENT LE CHLORE ACTIF (ACIDE HYPOCHLOREUX)

Le principal composé qui délivre le chlore actif c'est l'hypochlorite. D'autres composés sont le dioxyde de chlore (obtenu par le mélange de deux composants), le dichloroisocyanurate de sodium, la chloramine T. L'avantage de ces composants par rapport à l'hypochlorite c'est qu'ils ont une plus grande stabilité et un effet bactéricide plus fort. Ils sont moins chers, efficaces même en petites concentrations; ils ne sont pas toxiques, ont un large spectre d'utilisation et ils agissent rapidement.

Parmi les désavantages on mentionne:

- L'apparition d'irritations oculaires/oropharyngées;
- La corrosion des métaux;
- L'inactivation par les débris organiques;
- La décoloration ou le blanchiment des objets;
- La stabilité assez réduite;

### **Hypochlorite de sodium- NaOCl avec 12,5% chlore actif (hypochlorite)**

L'hypochlorite est le plus utilisé décontaminant à base de chlore, étant disponible sous forme liquide (hypochlorite de sodium) ou solide (hypochlorite de calcium). Le produit commercial le plus usuel est l'hypochlorite de sodium en solution aqueuse, en concentration de 5,25-6,15%, étant aussi un produit d'usage ménager (produit chloré pour blanchir). Le produit a un bon prix, ne produit pas de résidus toxiques, détruit les micro-organismes se trouvant sur les surfaces, il a une action antimicrobienne à un large spectre (effet bactéricide, virulicide, fongicide, tuberculocide). L'action bactéricide est due à la formation de l'acide hypochloreux (HOCl). Comme désavantages, on peut mentionner:

- L'apparition d'irritations oculaires, oropharyngées, oesophagienne, brûlures gastriques;

- La stabilité assez réduite;
- La corrosion des métaux;
- La décoloration des objets;

- Le fait de délivrer du chlore libre (gaz toxique) en contact avec un acide (HCl) ou l'ammoniac (NH<sub>3</sub>). A un pH acide, les solutions deviennent instables, avec des effets toxiques, en concentration de 5% et corrosives, en concentration de 10%. Ce composé est utilisé pour décontaminer les surfaces en concentration de 4%, le linge 2%, la vaisselle 0,5-1%, la verrerie 10%.

### **Hypochlorite de calcium - Ca(OCl)<sub>2</sub> avec 25% chlore actif (hypochlorite)**

Il est connu aussi sous le nom de chlorure de chaux (chaux chloreux). Il a une action bactéricide, virulicide, sporicide. Il se conserve en flacons étanches, de couleur foncée. Il est légèrement irritant et il ne s'utilise plus en concentration inférieure à 15%. On l'utilise pour décontaminer:

- Les surfaces - murs, salles de bains, en concentration de 20 g‰;
- Le linge, l'équipement de protection - 40 g‰;
- Les conteneurs-déchets - 50-100 g‰;
- Les excréments des patients contagieux - 200-400 g/kg.

### **Chloramine B (sel de sodium de N-chloro benzene sulfonamide) et la chloramine T (sel de sodium de N-chloro tosylamide) avec 25-29% de chlore actif**

Les deux ont une action bactéricide, virulicide, fongicide et en grandes concentrations, tuberculocide. On les utilise pour décontaminer les murs, les paviments, en concentration de 2g%; les objets en plastique 1-2g%; le linge; l'équipement de protection 1-2g% pendant 1-2 heures; la vaisselle, 0,5-1g% pendant 30-60 minutes; les thermomètres.

### **3. ALDÉHYDES**

#### **Formaldéhyde - CH<sub>2</sub>O (solution avec 37% formaldéhyde ou formol)**

Il s'utilise comme décontaminant sous forme gazeuse ou liquide. Il a un large spectre d'action bactéricide, fongicide, virulicide, sporicide, tuberculocide. L'effet est obtenu par le blocage des groupements amino et sulfidriles des protéines, mais aussi du cycle purine des acides nucléiques. La présence du matériel organique ne diminue pas l'efficacité de l'agent qui a un usage limité, étant un agent toxique, possible mutagène, tératogène. On l'utilise pour décontaminer les surfaces, le linge, les excréments et pour la formolisation des pièces (dans des espaces à charge bacillaire avec le B.K), mais on ne l'utilise pas dans les salons avec patients, dans les sections de pédiatrie, néonatalogie, dans les espaces alimentaires. La décontamination se fait par pulvérisation avec des appareils spécifiques, après avoir rendu étanches les pièces, en concentration de 2-5%, avec une durée entre 6-24 heures, ou par vaporisation, après avoir enlevé les matelas, les coussins et rendu étanches les pièces, en concentration de 3-10g/m<sup>3</sup>. Après 24 heures, on neutralise tout par l'ammoniaque (1/2 de la quantité de formol utilisée) pendant 3 heures et on laisse aérer pendant 2-4 heures. Pour la décontamination du linge, on met 2% de formaldéhyde dans la solution de nettoyage.

#### **Glutaraldéhyde - CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub> CHO)<sub>2</sub> (Glutaric dialdéhyde)**

C'est un décontaminant de haut niveau ou stérilisant chimique. La solution aqueuse de glutaraldéhyde est acide et ne détruit pas les spores. L'activation se fait en utilisant des agents d'alcalinisation, à un pH de 7,5-8,5, la solution de glutaraldéhyde devenant sporicide. La solution devient active et peut s'utiliser pendant 14 jours car après, elle devient inactive, suite à un processus de polymérisation. Les formules plus récentes (glutaraldéhyde-phénol-phénoxyde de sodium) rendent stable le glutaraldéhyde pour un mois. Il a un large spectre bactéricide, fongicide, tuberculocide, virulicide, légèrement sporicide (3h). C'est pourquoi on l'utilise comme désinfectant de haut niveau ou stérilisant chimique. La solution aqueuse de glutaraldéhyde  $\geq 2\%$ , avec un tampon de bicarbonate de

sodium ayant un pH de 7,5-8,5, détruit effectivement les formes végétatives bactériennes en moins de 2 minutes, *M. tuberculosis*, fonges et virus en moins de 10 minutes, spores de *Bacillus* spp. et *Clostridium* spp. en 3 heures. Les micromycètes sont pourtant résistants à l'action du glutaraldéhyde.

La concentration de 1-1,5 % représente le niveau minimum de concentration efficace. La solution n'est pas corrosive, garde son efficacité en la présence des débris protéiques et elle a un bon prix. Celle-là présente des effets irritants tégumentaires, oculaires, sur la muqueuse respiratoire et de possibles effets tératogènes/mutagènes. La solution est utile dans la décontamination des équipements médicaux sensibles à la chaleur (endoscopes, tubes spirométriques, équipements d'anesthésie/soins intensifs, dialyseurs, outils laparoscopiques).

### **Ortho-phthalaldéhyde (OPA)**

C'est un décontaminant de haut niveau, agréé en 1999. Il contient 0,55% 1,2 - benzenedicarboxaldéhyde (OPA), étant une solution claire, bleuâtre, avec un pH de 7,5. Il a une action germicide plus forte que le glutaraldéhyde, en détruisant les micobactéries résistantes au glutaraldéhyde ainsi que les spores de *B.atrophaeus*. À partir de 2004, ce décontaminant a remplacé le glutaraldéhyde dans les processus de stérilisation chimique, vu qu'il est stable à un pH de 3-9, n'est pas irritant pour les yeux et le nez et il agit plus rapidement. Le grand désavantage est la colorisation en gris des protéines; il s'agit de même pour la peau non-protégée.

### **4. PEROXYDE D'HYDROGÈNE (L'EAU OXYGENÉE)**

Le peroxyde d'hydrogène, en concentration de 6-25% est considéré un agent chimique stérilisant. Son action germicide est due au radical hydroxyle qui attaque les acides gras insaturés des membranes cellulaires, les bases azotées des acides nucléiques et les protéines. Une solution de peroxyde d'hydrogène de 7% stabilisée (0,85% acide phosphorique, pour maintenir un pH bas) devient sporicide (en 6 heures), mycobactéricide (20 minutes), fongicide (5 minutes), virulicide (5 minutes) et bactéricide (3 minutes). On remarque des effets sporocides synergiques s'il y a combinaison de peroxyde d'hydrogène (5,9%-23,6%) et acide paracétique. Dans le commerce, il y a une solution antiseptique en concentration de 3%, mais la décontamination de haut niveau exige une solution de 7,5%, une durée d'exposition de 30 minutes, à une température de 20°C. Celle-là ne produit pas de résidus, est sans odeur et ne produit pas d'irritations; elle ne coagule pas le sang et ne nécessite pas d'être activée, mais elle peut produire des lésions oculaires et n'est pas compatible avec certains matériaux (zinc, cuivre, nickel, argent).

## 5. IODOPHORES

Un iodophore est une combinaison entre iode et un agent de solubilisation ou transporteur. Le plus connu iodophore est la povidone iodée où le transporteur est la povidone (polyvinylpyrrolidone - un polymère hydrosoluble). La combinaison présente l'activité germicide de l'iode, mais elle ne colorie pas et n'est pas trop toxique.

Les iodophores ont une activité bactéricide, virulicide, tuberculocide, légèrement sporicide ou fongicide. On les utilise dans l'antisepsie des mains, téguments, du champ opératoire en concentration de 7,5 et 10%. La bétadine est un produit commercial à base de povidone iodée (100 mg/ml). L'iode peut déterminer des irritations tégumentaires, oculaires, gastriques, des allergies.

## 6. ACIDE PERACÉTIQUE - $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OOH}$ (ACIDE PEROXYACÉTIQUE)

C'est un agent stérilisant chimique avec action rapide contre tous les types de micro-organismes. Il ne produit pas de composés toxiques, il est actif même dans la présence des matières organiques, agit sur les spores à des températures basses (50-55°C), il ne coagule pas le sang et ne laisse pas de résidus. Il est compatible avec la majorité des matériaux et instruments. Et pourtant, il devient corrosif en contact avec le cuivre, le bronze, l'acier, la tôle galvanisée; il peut s'utiliser seulement pour les instruments à immersion, est assez cher et peut provoquer des lésions oculaires et tégumentaires. La stabilité diminue selon la concentration. On utilise des machines automatiques de stérilisation chimique pour les instruments médicaux, à base d'acide peracétique de 0,2% à une température de 50°C (pour les endoscopes, arthroscopes, instruments chirurgicaux ou dentaires).

## 7. DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES

Le phénol a été le premier agent germicide utilisé par J.Lister, en 1867, pour la décontamination dans l'hôpital. Plus tard, pour renforcer les propriétés antiseptiques, on a synthétisé de nombreux dérivés du phénol, par le remplacement d'un atome d'hydrogène de l'anneau aromatique par divers radicaux (alkyle, phényle, benzyle, halogène). Deux de ces dérivés sont utilisés souvent comme décontaminants dans les hôpitaux: ortho-phénylphénol et ortho-benzyl-para-chlorophénol (chlorophène).

Ces dérivés sont stables en solution, ont un bon prix et une action bactéricide (y compris contre *Pseudomonas aeruginosa*), fongicide, tuberculocide, légèrement virulicide (ou nulle), mais non pas une action sporicide. On les utilise seulement pour la décontamination du milieu hospitalier - air, surfaces et parfois pour les instruments anatomopathologiques. Ils sont corrosifs pour Al, Cu, Zn, ne sont pas efficaces contre les virus transmis par voie parentérale et ont des effets nocifs

sur les téguments, les yeux, la muqueuse respiratoire ou gastrique. Ils ont une toxicité modérée pour le SNC. On ne les utilise pas dans des espaces alimentaires ou salons avec patients, en pédiatrie, néonatalogie et pour des équipements venant en contact avec les muqueuses.

Vesphene de 1% (2-phénylphénol+p-tiers amyphénol+bases alcalines) détruit *M. tuberculosis* en 10 minutes. On l'utilise pour décontaminer les surfaces (tables, lits, surfaces de laboratoire ou objets médicaux non-critiques), par essuyage, pulvérisation, en concentration de 0,4% ou pour décontaminer le milieu aérien, en concentration de 10%.

## 8. COMPOSÉS D'AMMONIUM QUATERNAIRES

Du point de vue chimique, ce sont des composés organiques d'ammonium quaternaires substitués où l'atome d'azote est lié par 4 covalences au radical (R1-R4) alkylé ou hétérocycle, donnant naissance à l'ion ammonium. Celui-là se lie à l'anion et forme un sel d'ammonium quaternaire. Les noms de ces composés utilisés comme désinfectants sont la chlorure d'alkyl-diméthyl-benzyl ammonium, chlorure d'alkyl-didécyl-diméthyl ammonium, chlorure de dialkyl-diméthyl ammonium.

Ces composés ont une action fongicide, bactéricide, virulicide contre les virus lipophiles, mais non pas une action sporicide, tuberculocide ou contre les virus hydrophiles. Ils sont utilisés pour décontaminer les surfaces non-critiques comme les pavements, le mobilier, les murs, ainsi que pour l'équipement médical venant en contact avec la peau intacte (manchons de tensiomètres).

## 9. BIGUANIDES

### Chlorhexidine

Ce composé a une activité bactéricide (plus grande contre les germes gram positifs), fongicide, partiellement virulicide, mais non pas tuberculocide ou sporicide. Les solutions se préparent avec de l'eau distillée stérile ou de l'alcool (pour ne pas se contaminer avec *Pseudomonas aeruginosa*). Ce désinfectant est utilisé dans l'antisepsie pré- et post-opératoire des téguments, en concentration de 0,5-1%, ou en cas des plaies. Il peut provoquer des irritations oculaires, dermatites de contact.

### Hexachlorophène

Il est rarement utilisé, en cas d'épidémies nosocomiales avec *Staphylococcus aureus*, dans l'antisepsie des mains.

## 10. ANTISEPTIQUES

Ils ne sont pas stérilisants mais ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes existant sur la peau et les muqueuses. Pour en prévenir la contamination, on note la date d'ouverture du flacon et la date limite à

utiliser (selon les conseils d'utilisation du producteur), on le referme après chaque utilisation et on ne remplit plus le flacon vide avec une nouvelle quantité d'antiseptique. De même, il est interdit de toucher au bouchon du flacon et il est recommandé d'utiliser les antiseptiques en petits flacons et non pas les solutions.[40] Parmi les antiseptiques on peut mentionner:

- Gluconate de chlorhexidine de 0,05-0,5%;
- Fenosept;
- Spitaderm;
- Cutisan;
- Bétadine dermique;
- Teinture d'iode de 5%;
- De l'eau oxygénée de 3%.

## STÉRILISATION

C'est un processus qui détruit ou élimine toute les formes microbiennes vivantes et qui se fait dans les unités médicales par des méthodes physiques (stérilisation à vapeurs sous pression, par chaleur sèche, filtration, irradiation) ou chimiques (stérilisation par oxyde d'éthylène, par plasma de peroxyde d'hydrogène, par liquides stérilisants).[39] La probabilité théorique de faire persister les micro-organismes doit être inférieure à  $10^{-6}$ .

### **Règles générales mises en pratique dans le processus de stérilisation:**

- Toute unité médicale doit garantir la stérilité des dispositifs médicaux achetés dans le commerce ou stérilisés dans l'hôpital;
- Tous les instruments chirurgicaux, matériels textiles, objets ou toutes les solutions qui entrent dans les tissus stériles ou dans les vaisseaux doivent être stériles;
- Les dispositifs et les matériels à usage unique ne seront jamais restérilisés;
- Il faut respecter les circuits fonctionnels des instruments stériles/non-stériles;
- Une condition obligatoire pour l'efficacité de la stérilisation c'est de nettoyer préalablement les objets. Avant de les stériliser, les instruments sont plongés dans de l'eau froide (8-15 minutes) ou avec du désinfectant (ex: Ampholysine plus, Amphosept BV, Instruzym, Sekulyse, etc.), et après cette opération, ils sont lavés et rincés.
- Dans le rangement des troussees et des paquets, il faut éviter de presser ou dégrader le matériel mou, mais aussi une éventuelle contamination de la trousse (poids maximal admis: 5 kg).

## I. MÉTHODES PHYSIQUES DE STÉRILISATION

### A. Par chaleur sèche - étuves à l'air chaud (Poupinel)

Cette méthode est utilisée seulement en cas de détérioration des matériels soumis à la stérilisation à cause de la chaleur humide (poudres, huiles, instruments coupants).

Une forte chaleur dans l'air provoque l'oxydation des composants cellulaires, la dénaturation rapide et l'étendue (perte de la conformation moléculaire), spécialement des protéines.

La stérilisation par chaleur sèche n'est pas toxique, n'affecte pas le milieu environnant, a un bon prix; les appareils utilisés (étuves) peuvent être facilement installés et ne sont pas corrosifs pour le métal ou les instruments coupants. Parmi les désavantages, on mentionne le fait de pénétrer lentement, les températures élevées qui ne conviennent pas à tous les matériels et la durée assez longue nécessaire à la destruction microbienne, tout cela la rendant non-profitable.

On recommande les combinaisons suivantes de température/durée pour une stérilisation efficace:

- a. 180°C/60 minutes;
- b. 160°C/120 minutes;
- c. et 150°C/150 minutes.

Il existe deux types de procédés utilisés:

- statique - où l'air en se réchauffant à cause des résistances électriques des appareils, s'élève par convection en haut de la pièce;
- à air forcé - il y a en plus un ventilateur qui pousse fortement l'air chaud par l'espace de stérilisation, et de cette façon, un transfert plus rapide d'énergie de l'air aux instruments.

L'efficacité de la stérilisation est évaluée:

1. à chaque cycle - par la température atteinte et par la couleur des bandes adhésives;
2. à un intervalle d'un mois - par des tests biologiques;
3. à un intervalle de 6 mois - par la révision de l'appareil.

Pour vérifier le processus de stérilisation, on utilise les spores de *Bacillus atrophaeus*. Le procédé est utilisé pour stériliser la verrerie de laboratoire, les instruments dentaires, la poudre de talc, la paraffine, mais non pas pour les solutions aqueuses, les objets en caoutchouc ou le matériel textile.

## **B. Par vapeurs d'eau sous pression - Autoclavage**

La méthode consiste dans l'exposition des matériaux aux vapeurs d'eau sous pression (chaleur humide), étant considérée la plus efficace méthode de stérilisation.

Cela permet la stérilisation des instruments chirurgicaux, du matériel mou (à 3 atm., 134°C, 10-30 minutes), du caoutchouc (à 2 atm. 121°C, 30 minutes), la décontamination des déchets/la stérilisation du milieu de laboratoire, des perfusables. Par cette méthode, on détruit les micro-organismes par coagulation irréversible, dénaturation des enzymes et des protéines structurales. Un traitement correct par autoclavage rend inactifs tous les micro-organismes tels les bactéries, fonges, virus, ainsi que les spores bactériennes. Pour inactiver les prions, la durée d'autoclavage doit être doublée. Pour une stérilisation efficace, il est nécessaire de respecter le temps de stérilisation des différentes étapes:

- Le prétraitement (vacuum) et pré-réchauffement;
- La stérilisation;
- Le post-traitement (post-vacuum) - où l'on élimine l'excès d'humidité; à la fin de la stérilisation, les textiles peuvent avoir un poids plus grand de maximum 1%.

On vérifie l'efficacité de la stérilisation par divers moyens:

### **1. Pour chaque cycle de stérilisation par:**

- L'enregistrement permanent des paramètres physiques - diagramme température/pression;
- Le changement de la couleur des bandes adhésives (à une certaine température), des emballages spéciaux, des indicateurs mis dans les paquets (si le changement ne s'est pas produit, le matériel n'est pas stérile);

### **2. Chaque jour:**

- Des bioindicateurs comme *Bacillus stearothermophilus* - une fiole avec des spores de *Bacillus stearothermophilus* est soumise au processus de stérilisation et après, on en fait une culture sur un milieu adéquat; l'indicateur y contenu change de couleur en cas d'un bacille actif. Les fioles Stearotest gardent leur couleur violette à une température de 120°C (le changement de couleur vers des nuances de marron indique une température plus élevée, par contre, le changement en jaune, une température plus basse);
- Vérification du degré de pénétration de la vapeur par le test Bowie&Dick (le matin, avant la première stérilisation) - dans un paquet textile on met un papier spécial; le changement uniforme de couleur du modèle géométrique signifie une

pénétration correcte. Dans le cas contraire, le stérilisateur ne s'utilise pas et nécessite une révision technique.

3. Tous les 3 mois, il faut faire une révision périodique, après laquelle on vérifie:

- Le diagramme température/pression;
- Le test Bowie&Dick;
- Le contrôle de l'humidité des textiles - la stérilisation d'une casserole avec 20 g de gaz pliée, pesée avant et après la stérilisation.

On y met des étiquettes en notant la date, l'heure, le stérilisateur, la personne ayant fait la stérilisation et on enregistre tout dans le cahier de stérilisation. La durée de l'état stérile est de 24 h pour les casseroles/boîtes, 1 mois pour les matériels emballés en papier spécial et 2 mois pour ceux emballés en plastique, à condition que l'emballage soit intact.[40]

### **C. Stérilisation de l'eau pour le lavage chirurgical**

Cette opération se réalise dans les autoclaves, à 1,5 bars, pendant 30 minutes et cela s'utilise seulement le jour de sa préparation.

### **D. Flash Stérilisation**

C'est la stérilisation rapide d'un objet non-emballé, à 132°C pour 3 minutes, à 2 atm., en vue d'une pénétration rapide du vapeur. On l'utilise pour les objets/instruments ne pouvant pas être emballés, stérilisés et emmagasinés avant utilisation ou quand on n'a pas assez de temps pour l'autoclavage classique. Cette méthode n'est pas recommandée pour les dispositifs à implanter ou comme méthode de stérilisation habituelle, parce que l'absence d'emballage protectif permettrait la contamination lors du transport, les paramètres de la stérilisation (temps, température, pression) étant diminués et en plus, il n'y aurait pas d'indicateurs biologiques de surveillance de la stérilisation.

## **II. MÉTHODES CHIMIQUES DE STÉRILISATION**

L'utilisation de la chaleur comme agent de stérilisation n'est pas la seule option car, par ce processus, on abîme le matériel thermosensible comme : le matériel biologique, les fibres optiques, électroniques ou les dispositifs en plastique.[42] Dans ce cas, on utilise la stérilisation chimique à des températures assez basses (50-60°C) à l'aide des gaz ou liquides stérilisants.

Si l'on utilise des gaz stérilisants, l'exposition du matériel à stériliser se fait à de grandes concentrations (5-10% volume/volume) de gaz très réactifs tels: l'oxyde d'éthylène (agent alkylant), le peroxyde d'hydrogène, le

formaldéhyde ou l'ozone. Les liquides stérilisants qui sont aussi des désinfectants de haut niveau incluent: le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique, des aldéhydes réactifs comme le glutaraldéhyde ou l'orthophthalaldéhyde.

**A. Stérilisation chimique par immersion en liquides stérilisants** - elle comprend 3 étapes:

- décontamination, au moins de niveau moyen, suivie de nettoyage;
- stérilisation par immersion;
- rinçage à l'eau stérile.

Elle est utilisée pour stériliser les endoscopes, fibroscopes, les instruments à composite thermosensibles. La solution chimique doit être utilisée dans les 48 premières heures, dans des cuves à couvercle et maximum 24 h dans des appareils à ultrasons. Le nombre maximal de cycles de stérilisation est 30.[40]

### **B. Stérilisation à l'oxyde d'éthylène**

La méthode concerne les objets ou les équipements thermosensibles - matériel plastique, à composite ou fragile. L'oxyde d'éthylène est un gaz inflammable et, en concentration supérieure à 3% il devient toxique. Chez le personnel médical, il peut provoquer des dermatites de contact, des irritations des muqueuses respiratoires, la dépression du SNC, mais une désorption insuffisante peut causer chez les patients des phénomènes hémolytiques, sténoses trachéales, du collapsus cardiovasculaire ou des allergies.

Un cycle complet dure:

- 4-8 heures, y compris la phase de stérilisation proprement-dite de 180 minutes, à 37°C et une pression subatmosphérique;
- ou 2-5 heures, y compris la phase de stérilisation proprement-dite de 60 minutes, à 55°C et une pression subatmosphérique;

La phase finale de désorption nécessite un espace spécial, ventilé où il est interdit le stationnement du personnel médical.

### **C. Stérilisation par le formaldéhyde à température basse**

Le formaldéhyde devient gazeux et il est introduit dans la pièce à stériliser, à une concentration de 8-16 mg/l. Un cycle de stérilisation complet dure entre 3-5 heures, y compris la phase de stérilisation proprement-dite de 10 minutes, à 73°C ou 80°C et une pression subatmosphérique ou bien 30 minutes, à 65°C et une pression subatmosphérique. Un désavantage de cette méthode c'est le potentiel mutagène et cancérigène du formaldéhyde, ce qui exige des mesures spéciales pour la protection du personnel.

#### **D. Stérilisation à l'acide peracétique**

L'acide peracétique est un agent oxydant fort qui agit même dans la présence des impuretés (par exemple pour stériliser les endoscopes). En 1988, on a introduit un système automatique de stérilisation chimique des instruments médicaux, chirurgicaux et dentaires, en utilisant l'acide peracétique en concentration de 35% et un agent anticorrosion. Après l'introduction dans la pièce à stériliser, on fait une dilution à l'eau distillée de l'acide peracétique jusqu'à une concentration de 0,2 % et une température de 50°C.

#### **E. Stérilisation au peroxyde d'hydrogène**

Le peroxyde d'hydrogène est un agent oxydant très fort. Dans le processus de stérilisation, il est utilisé à des concentrations élevées, de 35-90%. L'avantage le plus important c'est le temps réduit du cycle de stérilisation, entre 25-30 minutes. En 1993, on a introduit la technologie au plasma de peroxyde d'hydrogène comme méthode de stérilisation. Le plasma est obtenu à la fin des étapes ci-dessous:

- l'élimination de l'air de la pièce (vacuum);
- l'introduction de peroxyde d'hydrogène 6 mg/l dans la pièce à stériliser et sa vaporisation sous l'action du vide et de la température;
- l'obtention de plasma contenant de nombreux radicaux libres réactifs, suite à l'irradiation du gaz par les micro-ondes ou différentes radiofréquences;
- la stérilisation (la destruction des micro-organismes) par l'action des radicaux libres sur les protéines, acides gras, acides nucléiques y existant;
- l'élimination de l'excès de gaz et l'introduction de l'air jusqu'à la pression atmosphérique adéquate.

Le processus se déroule à une température de 37-44°C, un cycle durant 75 minutes. S'il y a de l'humidité dans la pièce, la stérilisation ne peut pas avoir lieu.

## PRÉLÈVEMENT, TRANSPORT, CONSERVATION DES PRINCIPAUX PRODUITS BIOLOGIQUES DANS LA PRATIQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Pour un prélèvement correct - étape essentielle pour fixer un diagnostic microbiologique - il est nécessaire de connaître les aspects suivants:

- le produit pathologique qui pourrait contenir des germes suspects, en fonction des différentes étapes d'évolution de la maladie;
- le bon moment pour faire le prélèvement;
- si le produit biologique est stérile ou contaminé par une flore saprophyte;
- la technique correcte de prélèvement, en respectant l'antisepsie;
- la quantité nécessaire de produit pathologique;
- les conditions d'emballage et de transport du produit;
- la durée de temps optimale pour arriver au laboratoire;
- les conditions de conservation en cas d'impossibilité de transport immédiat.[43]

Pour l'examen bactériologique, on préfère le prélèvement des épreuves pathologiques avant de commencer la chimiothérapie antibactérienne, mais si cela a déjà commencé, il faut obligatoirement mentionner sur le document envoyé au laboratoire le nom du produit et la dose administrée. Sur le flacon il y aura le nom/le prénom du patient, le produit pathologique et l'épreuve sollicitée, et sur le document on mentionnera le numéro de la fiche d'observation, le diagnostic possible, la date/l'heure du prélèvement ainsi que d'autres données importantes qui peuvent aider à l'analyse microbienne. La durée de temps optimale pour arriver au laboratoire est de 1-2 heures, en fonction du produit pathologique mais aussi des germes suspects. Pour le transport des substances contagieuses ou à risque contagieux, on utilise le système du triple emballage, pour protéger l'épreuve contre la contamination externe, mais également afin de protéger le milieu environnant et les personnes qui les manipulent.

Ce système a plusieurs couches:

- **La couche 1:** le conteneur primaire, étanche, imperméable pour les liquides; il contient l'épreuve et une étiquette adéquate (ex: flacon coproculture, flacon uroculture, etc.);
- **La couche 2:** un sac isotherme, imperméable pour les liquides, en vue de protéger le conteneur primaire. Plusieurs conteneurs primaires peuvent être mis dans un seul emballage secondaire;
- **La couche 3:** des conteneurs spéciaux aux murs rigides, imperméables, ayant la possibilité d'être fermés et étant faciles à transporter; le matériel dont ils sont faits permet le nettoyage et la désinfection pour éviter la contamination de la personne qui transporte les épreuves ou celle du milieu;

cela confère la protection de l'emballage secondaire contre la détérioration physique durant le transport.

Le transport des épreuves entre les unités médicales se fait par des moyens de transport auto individuels, ayant l'avis de la Direction de Santé publique. Les documents contenant toutes les données sur l'épreuve y sont attachés jusqu'à l'enregistrement et l'identification.

Les produits prélevés dans la pratique épidémiologique peuvent être des sécrétions, excréments, tissus prélevés par biopsie ou autopsie, produits alimentaires, de l'eau, de l'air, etc. La majorité des épreuves proviennent des malades, mais il y a aussi des investigations pour les personnes en convalescence, porteurs sains, contacts ou personnes décédées.

Le diagnostic bactériologique comprend l'isolement des germes, l'identification jusqu'au niveau de l'espèce, la détermination du niveau de sensibilisation aux produits antibactériens à l'aide de l'antibiogramme et l'encadrement dans des phénotypes de résistance. Pour des raisons de recherche scientifique ou dans les laboratoires performants, on peut compléter l'investigation par l'étude de la clonalité des souches bactériennes ou par l'identification du substrat génétique de résistance.

Chaque produit biologique/pathologique a une certaine technique de prélèvement qui est présentée ci-dessous:

## 1. INFECTIONS RESPIRATOIRES

**a. Le prélèvement de l'exsudat nasal** (sinusites, angines, diphtérie, portage de germes): se fait par l'essuyage des fosses nasales avec un tampon stérile à usage unique (un pour chaque fosse). Le patient met la tête en extension et on introduit doucement le tampon jusqu'au mur postérieur; ensuite, on fait des rotations pour prélever les sécrétions nasales. Cette opération peut être répétée pour augmenter la quantité de sécrétion et à la fin, le tampon est mis dans le tube protecteur (avec ou sans milieu de transport Amies/Stuart) et envoyé au laboratoire en maximum 2 heures.

**b. Le prélèvement des sécrétions en otites**, celles-ci étant en rapport avec la partie nasopharyngienne: se fait à l'aide d'un tampon à usage unique. Le patient reste la tête penchée d'un côté et le lobe de l'oreille tiré en bas, en vue d'exposer l'orifice auditif externe; on y introduit doucement le tampon le long du conduit auditif externe, on fait des rotations pour prélever les sécrétions existantes et on le retire après, en l'introduisant dans le tube protecteur (avec ou sans milieu de transport). Après avoir collé l'étiquette, l'épreuve est envoyée au laboratoire en maximum 2 heures.

**c. Le prélèvement de l'exsudat pharyngé** (angines, diphtérie, scarlatine, portage de germes): peut être fait le matin, avant l'hygiène bucco-dentaire et avant de manger ou bien 3-4 heures après la consommation d'aliments, le brossage des dents ou l'utilisation d'antiseptiques oraux. Le patient, la tête en

extension, va ouvrir sa bouche au maximum et va prononcer la voyelle A. On utilise un abaisse-langue stérile ou à usage unique et ensuite, on y introduit doucement le tampon, sans toucher le palais, la luette ou la langue. Avec un mouvement de rotation, on essuie le mur postérieur du pharynx, les amygdales, en insistant sur les zones inflammées, avec ulcération ou pus. On en retire doucement le tampon (pour éviter le réflexe de vomir) et on l'introduit dans le tube protecteur (avec ou sans milieu de transport), en l'envoyant au laboratoire en maximum 2 heures.

**d. Le prélèvement du crachat** (infections du trajet respiratoire inférieur): la méthode indirecte se fait chez les patients non-intubés, coopérants. Le matin, après le lavage de la cavité buccale avec du sérum physiologique et le brossage des dents, le malade doit tousser et expectorer dans un flacon stérile, 2 ml en cas d'infections aiguës ou toute l'expectoration matinale ou celle éliminée pendant un intervalle de 1-2 heures, chez les patients chroniques. Si l'épreuve contient de la salive, on répète le prélèvement afin d'obtenir une épreuve adéquate. Le crachat peut être aussi prélevé par des méthodes directes: bronchoscopie ou ponction trachéale. Chez les enfants, le prélèvement se fait par lavage gastrique. L'épreuve ainsi obtenue est envoyée au laboratoire en maximum 1 heure. La conservation au frigo diminue ou rend nulle la possibilité d'isoler certains germes (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*). C'est pourquoi cette méthode ne peut pas être utilisée comme méthode de conservation.[44]

**e. Le prélèvement de l'aspiration bronchique** (infections du trajet respiratoire inférieur) se fait:

- par aspiration trachéale inférieure, à l'aide d'une sonde d'intubation, étant la plus facile méthode pour les patients qui doivent être ventilés. La sonde stérile est introduite dans la sonde d'intubation et après le prélèvement des sécrétions, celle-ci est introduite dans un flacon de culture au bouillon, en en coupant 10 cm; on la transporte tout de suite au laboratoire.

- une autre technique utilisée est le prélèvement broncho-pulmonaire, plus facile à réaliser chez un patient étant en soins intensifs, vu la sonde d'intubation déjà existante et l'état de conscience affectée. Cette technique suppose l'aspiration du canal du bronchoscope, avec/sans irrigation bronchique, avec/sans brossage bronchique, avec une brosse à canules et au bouchon en polyéthylène-glycol, fait qui permet d'éviter la contamination oropharyngée, mais aussi la biopsie transbronchique. Le patient est mis en décubitus dorsal à 45° ou en décubitus latéral (en cas d'intubation orotrachéale). Le bronchoscope est dirigé vers la lésion, le cathéter qui protège la brosse est introduit et coulisse dans le conduit interne jusqu'à ce qu'il force le bouchon en polyéthylène-glycol. Celui-ci n'est pas toxique et il sera absorbé rapidement par la muqueuse. Tout en gardant le contrôle visuel, la brosse est retirée 1-2 cm et introduite directement dans l'exsudat de la lésion et ensuite, retirée du conduit interne du bronchoscope. L'extérieur du

cathéter est lavé à l'alcool et séché, la brosse d'où on a retiré le cathéter est mise dans un flacon avec 1 ml de solution de Ringer et transportée au laboratoire pour une culture quantitative, dans un intervalle de maximum 2 heures.[44]

## 2. INFECTIONS SANGUINES

**a. Le sang** peut être prélevé pour une examination biochimique, immunologique, hématologique ou bactériologique (pour isoler les bactéries existantes en bactériémies/septicémies d'étiologie diverse, fièvre typhoïde, endocardites, etc.). L'hémoculture se fait en cas de frissons ou température corporelle supérieure à 38,5°C, par une nouvelle ponction veineuse, en évitant ainsi la prise de sang des cathéters veineux préexistants. Il est recommandé de faire l'hémoculture avant le traitement antimicrobien. Le volume optimal est de 20 ml de sang par épreuve / respectivement 3-5 ml chez l'enfant.

Comme la majorité des bactériémies sont intermittentes, un seul prélèvement confère une sensibilisation de 80% alors que 3 prélèvements en 24 heures assurent une sensibilisation de 100%. [44] La ponction veineuse se fait dans le pli du coude ou au niveau des veines jugulaires (chez les nouveaux-nés ou nourrissons), après avoir désinfecté la zone avec Bétadine et alcool sanitaire, afin de laisser le tégument sec. Le personnel qui effectue cette opération va porter des gants stériles à usage unique. Après avoir fixé le garrot, on identifie la veine la plus évidente et on fait la ponction dans l'axe de la veine, l'aiguille sous un angle de 30°, de sorte que le sang remplisse la seringue. On en retire ensuite le garrot, l'aiguille et on presse avec un tampon stérile jusqu'à une hémostase complète.

Après le prélèvement, le sang est mis en flacons d'hémoculture pour les germes aérobies, anaérobies, éventuellement pour les champignons (les bouchons étant désinfectés préalablement), en secouant doucement pour homogénéiser le contenu. Ces flacons sont envoyés au laboratoire au plus vite possible (en maximum 1 heure) et introduits dans des systèmes automatiques (ex: BACTEC), où ils sont monitorisés pendant 10 jours.

Pour la fièvre typhoïde, on prélève 5-10 ml de sang pendant la première semaine de la maladie et 25-30 ml ultérieurement, quand le nombre de germes est plus réduit. Le milieu de culture est le bouillon simple ou le bouillon à bile de boeuf, en gardant la proportion de 1/10 entre le sang et le volume du milieu.

Pour mettre en évidence les antigènes/anticorps par des réactions sérologiques, on prélève 10 ml de sang sans coagulant et on attend environ 1 heure à une température ambiante, la séparation du plasma et du caillot. Le plasma est mis dans un flacon, centrifugé pendant 10 minutes à 2500 rpm, afin d'obtenir un sérum clair, non-hémolysé, nécessaire à poser un diagnostic.

Sans prendre en compte le type de réaction Atg-Atc, il faut avoir en vue les aspects suivants:

- L'interprétation correcte est possible en général pour les épreuves-paires, prélevées pendant les différentes étapes de la maladie, avec la mise en évidence ou non du titre en dynamique;
- Si une seule épreuve est disponible, le résultat peut être considéré positif si le titre dépasse au moins 2 fois le seuil de spécificité et correspond aux aspects cliniques.
- On utilise souvent un sérum témoin positif et un négatif.

Dans la pratique courante, on utilise de telles réactions en leptospirose, brucellose, fièvre Q, fièvre typhoïde, dans le titre des antitoxines diphtériques et tétaniques, etc.

**b. L'insertion intraveineuse du cathéter**, avec résection aux ciseaux stériles est posée dans un flacon stérile et transportée tout de suite au laboratoire.

### 3. INFECTIONS URINAIRES

**a. Le prélèvement de l'urine pour l'uroculture** (infections du trajet urinaire inférieur/supérieur) se fait du jet moyen d'urine chez les patients non-cathétérisés, dans un flacon stérile à bouchon large, similaire pour les femmes et les hommes, après l'hygiène locale à l'eau et savon. Il est recommandé de prélever la première urine ou 4 heures après la miction antérieure.

- Chez les patients avec cathétérisation prolongée (pour des raisons urologiques ou neurologiques), le prélèvement se fait après la décontamination du bout du cathéter à l'alcool de 70%. On prélève 5 ml d'urine avec une seringue stérile et ensuite, elle est transférée dans l'uroculteur. Il est interdit de prélever l'épreuve directement du sac de drainage ou par l'aiguille du cathéter.

- La ponction par voie transcutanée suprapubienne se fait dans les cas attentivement sélectionnés, étant exécutée dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Elle est recommandée en cas d'infections avec des bactéries anaérobies, étant très efficace contre la contamination urétrale des épreuves.

Les épreuves sont traitées en maximum 2 heures après le prélèvement, pour empêcher la multiplication de la flore microbienne. Si cette condition de temps n'est pas respectée, l'urine est conservée à une température de +4°C jusqu'au moment du traitement d'échantillon.

### 4. INFECTIONS GÉNITALES

**a. Le prélèvement de la sécrétion urétrale** (urétrites):

- Chez les femmes: il se fait le matin, avant d'uriner ou 1 heure après la dernière miction; cette opération est effectuée par le médecin spécialiste.

Après la prise d'une position gynécologique, on fait l'hygiène des organes génitaux externes à l'eau et savon, suivie d'un rinçage abondant, mais sans essuyer la zone. On enlève l'exsudat de l'orifice urétral à l'aide d'une pince et des tampons stériles, et on prélève avec un autre tampon la sécrétion du méat urinaire, pendant le massage de l'urètre par la vagin ou bien on peut prélever les sécrétions urétrales par l'introduction d'un tampon à 2-4 cm suivie d'une rotation pendant 2 secondes. Il est introduit dans le tube contenant le milieu de transport (Amies) et transporté au laboratoire au plus vite possible.

- Chez les hommes: c'est toujours le médecin spécialiste qui fait le prélèvement, le matin, avant la miction ou 1 heure après la dernière miction, après l'hygiène externe, la sécrétion urétrale spontanée (en urétrite aiguë) ou les sécrétions de l'intérieur de l'urètre, par l'introduction d'un tampon à 1-2 cm, avec un mouvement de rotation de quelques secondes. On en retire doucement le tampon et on l'introduit dans le milieu de culture, on y colle une étiquette et on l'envoie au laboratoire le plus vite possible. En cas d'urétrite chronique, on a aussi en vue le massage de la prostate ou l'augmentation de la quantité de sécrétions par la consommation de 2-3 verres de bière à la veille, sans plus uriner après 2 h a.m.

**b. Le prélèvement de la sécrétion vaginale:** à la veille du prélèvement, on fait la toilette des organes génitaux externes, et le matin, le gynécologue prélève la sécrétion du cul-de-sac postérieur du vagin, en utilisant 1-2 tampons stériles qui sont ensuite introduits dans le tube protecteur contenant le milieu de transport (Amies); on y colle une étiquette et on le transporte rapidement au laboratoire.

**c. Le prélèvement de la sécrétion endocervicale:** se fait par le médecin spécialiste, après avoir vu le col à l'aide du spéculum stérile et enlevé la sécrétion ou le mucus cervical. On place le tampon dans le col, on y fait une rotation de 10 secondes et ensuite on l'introduit dans le tube protecteur avec le milieu de transport; on y colle une étiquette et on le transporte rapidement au laboratoire. La sécrétion vaginale et cervicale doivent être prélevées simultanément parce que certains germes restent au cul-de-sac postérieur du vagin (*Candida*, *Trichomonas vaginalis*) alors que le gonocoque et la chlamydia se multiplient dans le col.[43]

## 5. INFECTIONS TÉGUMENTAIRES

On peut utiliser les méthodes de prélèvement ci-dessous:

**a. Prélever des collections purulentes fermées** (abcès, phlegmons, furoncles, hidrosadénites, etc.): cette opération se fait par le chirurgien, en ouvrant la collection ou par ponction aspirative à l'aide d'une seringue à l'aiguille fine, après l'antisepsie des téguments. Le produit se met dans un système de transport stérile et il est envoyé au laboratoire.

**b. Prélever des collections purulentes ouvertes, fistulisées:** le tégument intact autour de la lésion est aseptisé avec Bétadine et l'exsudat de la surface est essuyé préalablement avec du sérum physiologique stérile. On introduit le tampon stérile le long de la fistule, on y fait un curetage profond, et ensuite on met l'éprouvette dans le tube contenant le milieu de transport (Amies) et on l'envoie rapidement au laboratoire.

**c. Prélever des sécrétions de la plaie** (plaies chirurgicales, ulcères cutanés, brûlures): après l'hygiène de la plaie avec du sérum physiologique stérile et de zone entourant la plaie avec Bétadine, on fait un mouvement de rotation du tampon pendant 5 secondes sur une surface de 1 cm<sup>2</sup>, de façon à provoquer un saignement léger, et ensuite on l'introduit dans le tube et on le transporte au laboratoire en maximum 1 heure.

## 6. INFECTIONS OCULAIRES

**a. Prélever la sécrétion conjonctivale** (conjonctivites): le patient est mis le cou en extension, les yeux ouverts; on essuie doucement la muqueuse au niveau de l'angle interne de l'oeil et on prélève les sécrétions du sac lacrymal sans toucher la peau, à l'aide d'un tampon stérile à usage unique (un tampon pour chaque oeil). Après cette opération, on l'introduit dans le tube protecteur (contenant le milieu de transport), on y met une étiquette et on le transporte rapidement au laboratoire, vu que les larmes contiennent du lysozyme qui a une action destructive sur le mur cellulaire des bactéries gram positives, fait qui diminuerait alors la chance d'isoler ces germes.[43]

## 7. INFECTIONS DU SNC

**a. Prélever les épreuves de LCR** (en méningites, méningo-encéphalites): cette opération est effectuée par des cliniciens, par une rachicentèse lombaire/suboccipitale, en conditions d'asepsie stricte. On prélève 5-10 ml en 3 flacons stériles et on les transporte rapidement au laboratoire, à une température proche de 37°C. On ne conserve pas l'éprouvette au réfrigérateur pour ne pas en détruire certains germes.

## 8. INFECTIONS DIGESTIVES

**a. Les selles** éliminées spontanément peuvent être prélevées pour effectuer l'examen copro-parasitologique ou la coproculture (parasitoses intestinales, toxi-infections alimentaires, gastro-entérites, colites, fièvre typhoïde, dysentérie bacillaire, choléra, etc.). Le patient prélève les selles dans un flacon stérilisé (pour la coproculture), sans contaminer le contenu avec de l'urine. On n'utilise pas de solutions désinfectantes pour ne pas empêcher la multiplication des germes. On prélève à une cuillère stérile plusieurs

fragments de selles, de plusieurs endroits ou de possibles pathogènes ayant un aspect avec du mucus, sang, pus ou riziforme, au minimum 3 cm<sup>3</sup>. Les fragments prélevés sont mis dans le milieu de transport et envoyés tout de suite au laboratoire.

Pour dépister le portage des entérobactéries pathogènes (*Salmonella* spp., vibron cholérique, etc.), on prélève les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> selles après avoir administré un purgatif (15 g de sulfate de magnésium en 250 ml d'eau, chez les adultes), en prélevant la partie liquide contenant la flore de l'intestin grêle.

Chez les patients au syndrome dysentérique, le prélèvement se fait à l'aide d'un tampon stérile qui est introduit par l'orifice anal, sous contrôle rectoscopique et on en essuie la muqueuse. Ensuite, le tampon est mis dans le milieu de transport et envoyé au laboratoire. Les selles du sigmoïde peuvent être aussi prélevées par une sonde Nelaton stérile, à 15-20 cm chez les adultes, et environ à 10 cm chez l'enfant. Avec une seringue stérile de 10 cm on en aspire le contenu et on le met dans un milieu de transport.

L'examen copro-parasitologique se fait pareillement à la coproculture, la seule différence étant qu'il n'exige pas de flacons stérilisés. Les produits qui ne sont pas mis dans des milieux de culture dans un intervalle de 2 heures, doivent être conservés:

- au réfrigérateur à une température de +4°C, au maximum 24 heures;
- par l'utilisation des milieux spéciaux de transport tels: le milieu Stuart (utile pour conserver des entérobactéries, mais aussi pour des entéropathogènes du type *Vibrio* ou *Campylobacter*) ou le milieu Cary-Blair qui assure une bonne conservation à une température ambiante pour une durée de 7 jours (recommandé pour *Enterobacteriaceae* et *Vibrio* spp.). Les milieux liquides sont rarement utilisés, vu le transport difficile à réaliser et la conservation incertaine de pathogènes entériques.

**b. Les épreuves d'aspiration gastrique à jeun** (utiles pour dépister les bacilles de *M. tuberculosis*, surtout chez les nourrissons et les petits enfants) ou le **vomissement** doivent être neutralisés par une solution contenant du bicarbonate de sodium de 10% avec un indicateur de pH (solution de bleu de bromothymol).[44]

La technique de prélèvement du vomissement pour la culture bactérienne est similaire à la coproculture. Comme flacons, on utilise des boîtes de Petri stériles.

**c. Dans une enquête épidémiologique pour la toxi-infection alimentaire, la sélection des aliments** soumis à l'examination se fait en fonction de la période d'incubation (seulement les aliments consommés dans les 72 dernières heures).

**Tableau X - Aliments impliqués dans les toxi-infections alimentaires - adapté selon [44]**

No.	Aliments	Etiologie possible
1.	Aliments fumés (viande, volaille, poisson)	<i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines);
2.	Aliments sous-vide	<i>Clostridium botulinum</i> (et ses neurotoxines);
3.	Fromage	<i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines); <i>E.coli</i> ;
4.	Viande et ses dérivés	<i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines); <i>Clostridium perfringens</i> (et son entérotoxine); <i>Campylobacter jejuni</i> ; <i>Yersinia enterocolitica</i> ; <i>E.coli</i> 0157:H7;
5.	Pommes de terre	<i>Bacillus cereus</i> (et ses toxines); <i>Clostridium botulinum</i> (et ses neurotoxines);
6.	Céréales et aliments à base de maïs	<i>Bacillus cereus</i> (et ses toxines); Mycotoxines;
7.	Potages, soupes, ragoûts	<i>Bacillus cereus</i> ; <i>Clostridium perfringens</i> (et son entérotoxine);
8.	Conserves faites a la maison	<i>Clostridium botulinum</i> (et ses neurotoxines);
9.	Crustacés	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> ; <i>V.cholerae</i> 01;
10.	Hamburger	<i>E.coli</i> 0157:H7 <i>Salmonella</i>
11.	Glace	<i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines);
12.	Lait cru et ses dérivés	<i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines); <i>Campylobacter jejuni</i> ; <i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Yersinia enterocolitica</i> ;
13.	Lait en poudre	<i>Salmonella</i> ; <i>Bacillus cereus</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines);
14.	Mayonnaise	<i>E.coli</i> 0157:H7;
15.	Légumineuses, graines	<i>Clostridium perfringens</i> (et son entérotoxine); <i>Bacillus cereus</i> (et ses toxines);
16.	Riz	<i>Bacillus cereus</i> (et ses toxines);
17.	Oeufs, produits à base d'oeufs	<i>Salmonella</i> ;
18.	Pâtisseries à base de lait et d'oeufs	<i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines); <i>Salmonella</i> ; <i>Bacillus cereus</i> (et ses toxines);
19.	Poisson et ses dérivés	<i>V.cholerae</i> 01, non-01; <i>V.parahaemolyticus</i> ; <i>Proteus spp.</i> ; <i>Morganella spp.</i> ;
20.	Salades de légumes avec des oeufs et de la viande	<i>Staphylococcus aureus</i> (et ses entérotoxines); <i>Salmonella</i> ; <i>E.coli</i> ; <i>Shigella spp.</i>

Pour les aliments liquides, on en prélève de façon aseptique 200 ml, et pour ceux solides, 150-200 g (plusieurs fragments cubiques de différents endroits et de toutes les couches) qui sont mis en flacons stériles, hermétiques, avec une étiquette adéquate et transportés ensuite au laboratoire. L'étiquette devrait comprendre:

- Le nom de l'aliment;
- Le nom de l'unité;
- La date de prélèvement;
- Le numéro du lot de fabrication;
- Le numéro du procès-verbal de prélèvement;

Pour ces raisons:

- Le lait: prélevé dans son emballage original ou s'il s'agit d'une quantité qui dépasse 1 kg, on en prélève un échantillon de 200-500 ml;
- Les produits à base de viande: on en coupe 150-200 g de différentes parties ou l'on prélève un emballage entier (pour les produits concentrés);
- Les conserves faites a la maison: un emballage intact d'un même lot;
- Les restes alimentaires: on en prélève à l'aide d'une spatule;
- Tous les produits sont conservés au frigo, à une température de +4°C et envoyés au laboratoire en boîte isotherme;
- Les aliments congelés: on en prélève un emballage entier ou des morceaux de surface mais aussi de profondeur. Ils sont congelés jusqu'à l'examen;
- Le riz, les légumes: on en prélève des échantillons de surface et de profondeur et on les introduit en flacons stériles, fermés, à l'abri de l'humidité.[44]

Tous les échantillons doivent arriver au laboratoire en maximum 6 heures.

## **9. LES ÉPREUVES DU MILIEU ENVIRONNANT**

### **a. Le prélèvement de l'eau**

- Des centrales d'eau: on flambe le robinet, on l'ouvre complètement et on laisse couler pendant 5-10 minutes; ensuite on fixe le débit et on laisse couler le jet d'eau à un diamètre de maximum 1 cm; on enlève le bouchon du flacon stérile et on le remplit, en laissant 2 cm jusqu'au bouchon. On ferme le flacon et on y colle une étiquette. Un échantillon contient entre 1-5 l d'eau.
- Des réservoirs et des bassins: après avoir enlevé le bouchon, le flacon stérile est ouvert et introduit dans le réservoir/bassin; il est rempli en laissant 2 cm jusqu'au bouchon et il est refermé;
- Des puits et des sources: l'échantillon est prélevé directement du puits ou à l'aide d'un seau;

- Si l'eau prélevée est chlorinée, avant de stériliser le flacon on y introduit 10 mg de thiosulfate de sodium à 500 ml d'eau pour l'analyse;[44]
- L'étiquette contient obligatoirement le nom du point de prélèvement, la date/ l'heure de prélèvement et le numéro de l'échantillon;
- Le transport au laboratoire se fait en boîtes isothermes, en maximum 2 heures (ou 6 heures à une température de +4°C).

**b. Le prélèvement de la microflore:** se fait couramment dans la pratique épidémiologique dans le milieu nosocomial, dans des pièces à risque élevé d'infection pour les patients assistés - blocs opératoires, salles d'accouchement, soins intensifs, salons de néonatalogie. Cela peut se faire par plusieurs méthodes:

- La méthode de sédimentation de Koch: dans chaque pièce on laisse 2 lots de boîtes de Petri, chacun contenant une plaque de gélose-sang et une de gélose nutritive. Le premier lot se place au milieu de la pièce, sur une table, et le deuxième dans un coin, sur une étagère. On enlève les bouchons des boîtes de Petri, en les orientant vers le bas et on attend 10-15 minutes en fonction de la contamination bactérienne de l'air (pour une micro-aéroflore chargée, le temps d'exposition est plus réduit). A la fin, on referme les boîtes et on les transporte rapidement au laboratoire.

- La méthode par aspiration: le prélèvement se fait à l'aide des appareils tels l'analyseur M.A.Q.S (Microbiological air quality sampler-Oxoid). Cet appareil vise à attacher les plaques de Petri au milieu de culture, tout cela dans un adaptateur spécial, l'air étant aspiré à une vitesse entre 0,5-2 l/s et le volume analysé étant entre 1-999 l. Plus tard, après l'incubation, on compte les colonies et on calcule le nombre de germes selon une formule mathématique, où Pr. signifie le nombre probable de micro-organismes existant dans le volume d'air mesuré; N- le nombre d'orifices de l'analyseur; r- le nombre de UFC (unités formatrices de colonies) existant sur la plaque de culture:

$$\text{Pr.} = N \left[ \frac{1}{N} + \frac{1}{(N-1)} + \frac{1}{(N-2)} + \dots + \frac{1}{(N-r+1)} \right]$$

Le nombre total des germes / m<sup>3</sup> d'air ne doit pas dépasser 500-1500 selon l'activité dans la chambre, le début ou la fin de la journée de travail. Dans les blocs opératoires, les salons des nouveaux - nés et des nourrissons sont autorisés un maximum de 300 germes / m<sup>3</sup> d'air, avec l'absence de la flore hémolytiques. Il n'est pas permis de trouver de staphylocoques à coagulase positive, non plus de streptocoques β-hémolytiques sur les plaques.[40]

**c. Le contrôle microbiologique des surfaces et du matériel mou:** c'est usuel pour les tables, tables de nuit, cadres de lit, murs en faïence, le linge, etc. Si les surfaces ont été décontaminées auparavant, on va utiliser avant le prélèvement une solution N/10 de thiosulfate de sodium, pour neutraliser les

dérivés chlorés. À l'aide d'un tampon stérile mouillé dans du sérum physiologique stérile, on essuie une surface délimitée d'un cadre métallique carré (de 5 cm), stérilisé avant. Le tampon glisse horizontalement et verticalement par des mouvements de rotation, ensuite il est introduit dans le tube protecteur, en y collant une étiquette et il est envoyé au laboratoire, en maximum 2 heures. On considère une surface/ matériel mou propre quand il y a moins de 5 colonies/ cm<sup>2</sup>, en absence d'agents pathogènes (staphylocoques à coagulase positive, *E.coli* entéro-pathogène *Proteus spp.*, etc.).[40]

**d. Le contrôle des téguments du personnel médical:** on a en vue surtout les mains, étant donné qu'elles sont la principale voie de transmission des germes, dans le milieu nosocomial. A l'aide d'un tampon stérile mouillé dans du sérum physiologique stérile, on essuie la surface de la paume droite, y compris les doigts, en insistant sur l'espace interdigital ou péri-unguéal. La limite admise serait de 40 germes par main, mais pas de germes pathogènes (*Escherichia coli*; *Proteus*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas spp.* ; *Klebsiella spp.* ; *Acinetobacter spp.* ; *Enterococcus* résistant à vancomycin). Au cas où le prélèvement se ferait durant un procédé d'asepsie, la limite admise serait de 10 UFC/ml.[40]

## NOTIONS D'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE (Indicateurs utilisés pour mesurer la morbidité/ Indicateurs socio-démographiques, la méthodologie des études épidémiologiques)

Dans l'étude des maladies et des facteurs déclencheurs, on fait appel à la statistique épidémiologique. Pour mesurer l'ampleur de ces phénomènes, on utilise certains indicateurs:

### A. INDICATEURS QUI MESURENT LA MORBIDITÉ

**L'incidence:** mesure la fréquence d'apparition de nouveaux cas de maladie au niveau d'une population et dans un intervalle de temps déterminé (jours, mois, années). On l'utilise souvent pour les maladies aiguës, sous diverses formes:

- **Incidence annuelle** =  $\frac{\text{nombre de nouveaux cas parus dans la même année}}{\text{nombre total de personnes de la population à risque}} \times 10^n$

- **Incidence cumulative** =  $\frac{\text{nombre de nouveaux cas parus dans la période étudiée}}{\text{nombre de personnes sans maladie de la population à risque au début de l'étude}} \times 10^n$

- **Taux d'attaque** =  $\frac{\text{nombre de nouveaux cas des contacts des cas princeps}}{\text{nombre total de personnes à risque}} \times 10^n$

Cet indicateur est utilisé en cas d'exposition de la population à une situation de risque, pour une période de temps limitée (en épidémies) ou en cas de maladies avec période courte d'incubation (toxi-infections alimentaires).[45]

**La prévalence de la maladie:** indique le nombre total de cas (anciens et récents) existant au niveau d'une population, à un moment donné (prévalence momentanée) ou dans une certaine période de temps (prévalence périodique). Elle est souvent utilisée pour les maladies chroniques selon la formule suivante:

- **Prévalence momentanée** =  $\frac{\text{nombre total de cas (anciens et récents) au moment donné}}{\text{nombre total de personnes examinées au moment donné}} \times 10^n$

- **Prévalence périodique** =  $\frac{\text{nombre total de cas (anciens et récents) dans cette période-là}}{\text{nombre total de personnes examinées dans cette période-là}} \times 10^n$

**La morbidité hospitalière** étudie la fréquence de la maladie parmi les patients hospitalisés. Sa formule est la suivante:

=  $\frac{\text{nombre de malades avec maladie „X”}}{\text{nombre total de personnes hospitalisées}} \times 100$  ou

=  $\frac{\text{nombre de jours d'hospitalisation pour la maladie „X”}}{\text{nombre total de jours d'hospitalisation}} \times 100$

## B. INDICATEURS SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

### - La natalité:

$$= \frac{\text{nombre de nouveaux-nés vivants au cours d'une année}}{\text{nombre d'habitants au 1er juillet}} \times 1000$$

- **L'espérance de vie à la naissance** - indique le nombre moyen d'années qu'une personne peut espérer vivre selon le taux de mortalité par tranches d'âge de la population où elle vit.

- **La croissance démographique** = (nombre de nouveaux-nés vivants- nombre de décès) + nombre d'immigrants

### - L'accroissement naturel:

$$= \frac{\text{nombre de nouveaux-nés vivants} - \text{nombre de décès au cours d'une année}}{\text{nombre d'habitants au 1er juillet}} \times 1000$$

- **La mortalité globale** =  $\frac{\text{nombre de décès au cours d'une année}}{\text{nombre d'habitants au 1er juillet}} \times 1000$

### - La mortalité due à une cause X (spécifique) :

$$= \frac{\text{nombre de décès dus à une cause X au cours d'une période}}{\text{nombre d'habitants au 1er juillet}} \times 100.000$$

### - La mortalité infantile:

$$= \frac{\text{nombre de décès des enfants moins d'1 an au cours d'une année}}{\text{nombre de nouveaux-nés vivants de la même année}} \times 100$$

On peut calculer aussi d'autres indicateurs de mortalité: le taux de mortalité de nouveaux-nés, la mortalité néonatale (des nourrissons aux 28 premiers jours de vie) ou post-néonatale (entre 1 mois et 12 mois), le taux de mortalité maternelle.[45]

- **La létalité** =  $\frac{\text{nombre de décès dus à une maladie „X” au cours d'une période}}{\text{nombre de cas avec maladie „X” de la même période}} \times 100$

- **La mortalité proportionnelle** – indique la proportion de cas fatals groupés après un critère (sexe, âge, cause de décès) par rapport au nombre total de décès.

- **Les années potentielles de vie perdues par cause de décès prématurés** = nombre d'années potentielles de vie d'un individu décédé avant l'âge de „X” ans.[45]

Il existe également des indicateurs liés à l'activité médicale, les plus usuels étant:

### - La durée moyenne d'hospitalisation:

$$= \frac{\text{nombre de jours d'hospitalisation au cours d'une année}}{\text{nombre de malades déjà sortis + hospitalisés au 31 décembre (Nombre d'admission)}}$$

- **Le roulage des malades sur lit au cours d'une année:**

=  $\frac{\text{nombre de malades enregistrés (existants + hospitalisés au 31 décembre)}}{\text{nombre moyen de lits d'hôpitaux}}$

- **La mortalité hospitalière** =  $\frac{\text{nombre de décès des patients hospitalisés}}{\text{nombre de malades déjà sortis de l'hôpital}} \times 100$

On utilise en plus des indicateurs concernant l'efficacité du personnel médical impliqué dans la surveillance des maladies contagieuses - le dépistage des maladies transmissibles, l'isolement (voir le page 63), ainsi que les indicateurs de coût-efficacité, coût-bénéfice, etc.

Les études épidémiologiques pourraient être synthétisées dans le tableau ci-dessous:

**Tableau XI - Classification des études épidémiologiques**

No.	Types d'études	Exemples
1.	Etudes descriptives: - font la description des caractéristiques de la maladie en rapport avec la personne, le lieu et le temps.	Etudes individuelles: - le rapport de cas; - la série de cas; Etudes populationnelles ; - corrélationnelles; - transversales.
2.	Etudes analytiques: - vérifient une hypothèse; - on essaie d'identifier les causes de la maladie, les facteurs de risque et le rapport de cause à effet.	Etudes cas-témoin; Etudes cohorte.
3.	Etudes observationnelles: - il n'y existe aucune intervention sur les sujets.	Etudes prospectives; Etudes cas-témoin; Etudes transversales; Etudes corrélationnelles.
4.	Etudes expérimentales: - il y a une intervention sur les sujets, fait qui implique parfois des aspect éthiques.	Etude clinique; Etude sur le terrain; Etudes d'intervention populationnelle.

## 1. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DESCRIPTIVES

Elles décrivent la distribution d'une maladie, donnant des informations sur les personnes atteintes de la pathologie étudiée (âge, sexe, race, niveau d'éducation, profession, mode de vie - consommation d'aliments, etc.), sur le lieu (distribution géographique par milieu rural/urbain, différences entre les pays, etc.) ainsi que certaines caractéristiques de temps (saison, fréquence de la maladie, incidence actuelle et celle d'autres périodes de temps, etc.). Toutes ces données peuvent être significatives pour élaborer des hypothèses épidémiologiques qui seront validées ou non par d'autres études. De cette catégorie, font parties:

### **Les études individuelles:**

- **Le rapport de cas** (concerne un cas clinique plus particulier);
- **La série de cas** (comprend les caractéristiques d'une maladie pour un nombre plus grand de cas similaires parus dans une période courte de temps). La série de cas est utile pour identifier une maladie émergente ou le début d'une épidémie.

### **Les études populationnelles:**

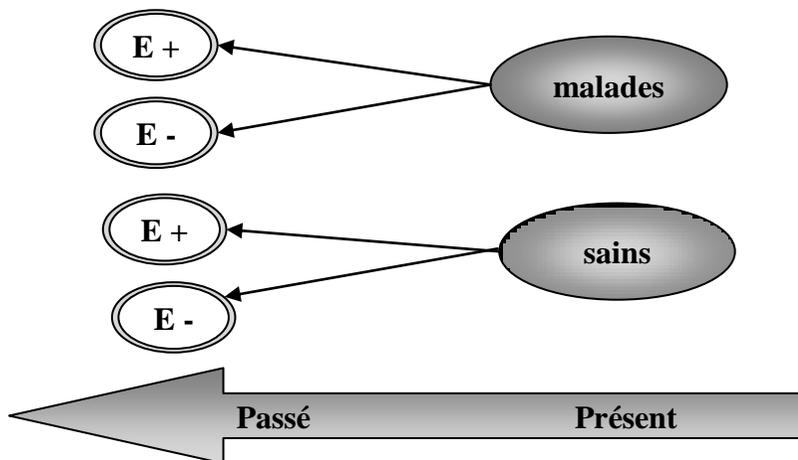
- **Corrélationnelles (écologiques):** comparent la fréquence d'une maladie dans des groupes de population différents, dans la même période ou bien à l'intérieur de la population, mais à des moments différents. Ces études sont rapides, faciles à réaliser, ont des coûts réduits, mais elles ne peuvent pas corrélérer les facteurs de risque à l'apparition de la maladie au niveau individuel, ni établir une succession de temps entre la maladie et le temps d'exposition; en plus, les données obtenues sont variables, selon la source.
- **Transversales** (cross-sectionnelles ou de prévalence): peuvent être descriptives ou observationnelles. Elles se rapportent à une situation ponctuelle, à un moment donné (prévalence momentanée) ou à un intervalle de temps (prévalence périodique), au niveau de la population. Elles donnent des informations à la fois sur le temps d'exposition et la maladie, étant très utiles au début d'une épidémie à étiologie inconnue, en identifiant un possible facteur de risque. C'est pourquoi elles sont à la base des études prospectives, étant très utiles pour définir les échantillons d'une étude cas-contrôle. Ces études se réalisent facilement, rapidement, à des coûts réduits, mais elles ne déterminent pas la relation de temps entre le facteur de risque et la maladie, pouvant identifier la relation avec une seule maladie et par conséquent, la prévalence peut être affectée par l'exclusion des cas décédés ou guéris.[46]

## **2. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ANALYTIQUES**

Ces études confirment ou non une hypothèse antérieure et leurs résultats seront vérifiés par des études expérimentales. Selon le critère du temps, elles se divisent en études prospectives et rétrospectives, c'est-à-dire cherchent une future apparition de la maladie après un temps initial d'exposition, ou bien cherchent à identifier la cause d'une maladie dans le passé.

Il s'agit d'études suivantes:

- **Les études cas-contrôle** (cas-référent): les sujets sont répartis en malades et sains (au moment de l'étude), ils sont surveillés rétrospectivement en vue de déterminer l'exposition à un possible risque.

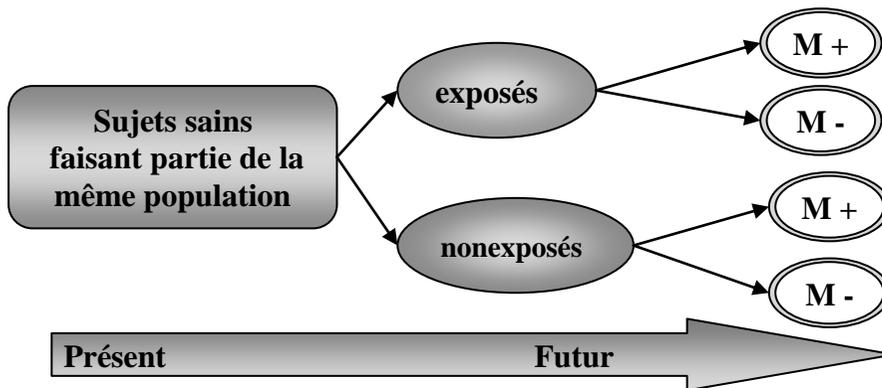


**Fig.no.2 Design de l'étude cas-contrôle (E = exposition)**

- Les études peuvent être prospectives aussi, quand on y inclut les nouveaux cas, après avoir commencé la recherche;
- Les erreurs sont minimales si les cas et le contrôle sont des échantillons randomisés, similaires, provenant de la même population, et la sélection se fait selon les mêmes critères (d'autant plus si l'échantillon de cas n'est pas représentatif pour la population générale);
- D'habitude, le rapport entre les cas et témoins est de 1:1, mais on peut utiliser des groupes de contrôle multiples (1:2, 1:3, etc.) et si l'on obtient des résultats similaires pour tous ces groupes de contrôle, l'observation peut être considérée réelle.
- Pour déterminer l'exposition à un possible facteur de risque et à une maladie, on utilise des données des enregistrements médicaux existants, interviews, questionnaires;
- Pour mesurer l'exposition à un facteur de risque, il y a la dichotomie (ex: fumeur/non-fumeur), la polychotomie (ex: non-fumeur, fumeur occasionnel, modéré, acharné) ou la continuité (ex: la consommation de nicotine au cours d'une certaine période);
- Ces études peuvent se réaliser rapidement, à des coûts réduits, étant très pratiques pour l'étude des maladies rares, mais aussi dans les situations où entre l'exposition et l'apparition de la maladie il y a une longue période de temps, et les besoins d'identifier la relation de cause à effet sont urgents;
- Il y a certains désavantages dans ces études, vu qu'elles sont plus vulnérables à des erreurs systématiques (de sélection, de mesure); en plus, il y a des difficultés à déterminer les relations de

temps entre le facteur de risque et la maladie (ex: une étude cas-contrôle visant la relation entre la dépression et l'alcoolisme montre que les patients étant en désalcoolisation ont souffert plus souvent de dépression au cours des 5 dernières années que les sujets non-alcooliques. L'étude ne peut pas montrer si l'alcoolisme est secondaire à l'état de dépression ou si celle-là suit à la consommation d'alcool).[46]

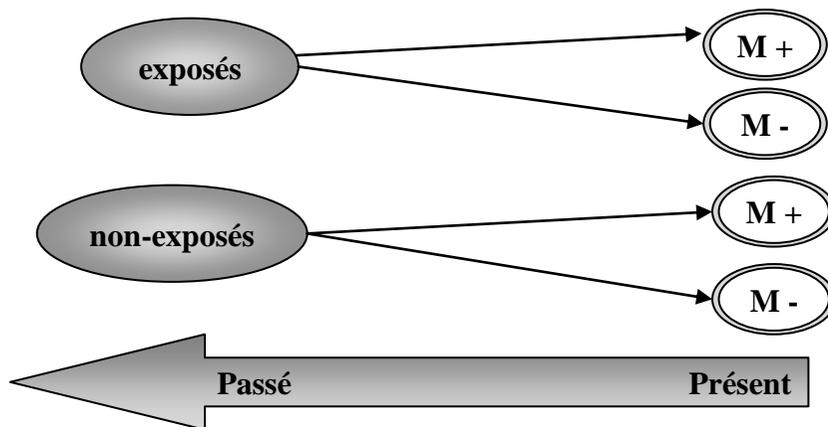
- **Les études cohorte** (follow-up, de suivi, d'incidence, longitudinales): le groupe de sujets sains exposés à l'action d'un facteur de risque est surveillé pendant la durée de l'étude.



**Fig.no.3 Design de l'étude cohorte prospective (M = maladie)**

- Ces études sont les seules études observationnelles permettant d'estimer le risque direct, c'est-à-dire la probabilité d'un sujet sain de développer une maladie dans une période définie de temps;
- On peut examiner à la fois la relation entre le possible facteur de risque et plusieurs maladies et en plus, c'est l'étude la plus proche de celle expérimentale;
- Les erreurs sont réduites au minimum, mais ces études ne peuvent s'effectuer pour les maladies rares (cela exigerait le suivi d'un échantillon plus large pendant une longue période de temps) et peuvent poser des problèmes éthiques, par l'exposition à un facteur de risque.

- **Les études cohorte rétrospectives** (études cohorte historiques): les sujets exposés et non-exposés sont choisis selon les enregistrements précédents et surveillés dans le temps en vue de déterminer l'incidence de la maladie.



**Fig.no.4 Design de l'étude cohorte rétrospective (M = maladie)**

- Ces études peuvent s'effectuer rapidement, à des coûts réduits, mais elles dépendent de l'exactitude des enregistrements médicaux déjà faits. S'ils sont incomplets ou inexacts, les conclusions de l'étude peuvent avoir des erreurs.

### **Le Guide Hill pour la causalité**

Pour identifier la **relation de cause à effet**, il faut avoir en vue les critères suivants:

**1. La force de l'association** - une association forte et statistiquement importante entre une possible cause et un possible effet compte plus qu'une association faible. La liaison de causalité entre la maladie et le facteur de risque se fait à l'aide du tableau de contingence. Une incidence plus élevée d'une maladie dans le groupe des sujets exposés relève l'association entre le facteur de risque et la maladie alors qu'une incidence plus réduite de la maladie montre son effet protecteur.

	Maladie +	Maladie -	Total
Exposés+	a	b	a+
Exposés -	c	d	c+
Total	a+	b+d	

**Fig.no.5 Tableau de contingence 2 x 2**

La force de l'association entre le facteur de risque et la maladie est mesurable par le calcul de Risque relatif (RR) et Odds ratio (OR), où:

- ✓ RR = risque de maladie en présence du facteur de risque  
risque de maladie en l'absence du facteur de risque

$$RR = \frac{P(B+/E+)}{P(B+/E-)} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

- ✓ Odds ratio = probabilité des personnes exposées de tomber malades  
probabilité des personnes non- exposées de tomber malades

$$OR = \frac{P(B+/E+) / P(B+/E-)}{P(B-/E+) / P(B-/E-)} = \frac{a/b}{c/d}$$

D'habitude, l'OR est plus grand que le RR. Si l'OR > 1 (RR >1) et tout l'intervalle de confiance > 1, le facteur d'exposition est considéré un facteur de risque, quel que soit le type d'étude.[47]

**2. La consistance** - plusieurs chercheurs utilisant divers types d'études à des moments, circonstances et endroits différents parviennent aux mêmes conclusions;

**3. La temporalité de l'association** - l'exposition doit précéder l'effet, l'apparition de la maladie;

**4. La relation dose-effet** - le risque est proportionnel avec l'intensité de l'exposition;

**5. Le caractère réversible** - l'association de causalité est plus forte si une fois la cause éliminée, le risque de maladie baisse;

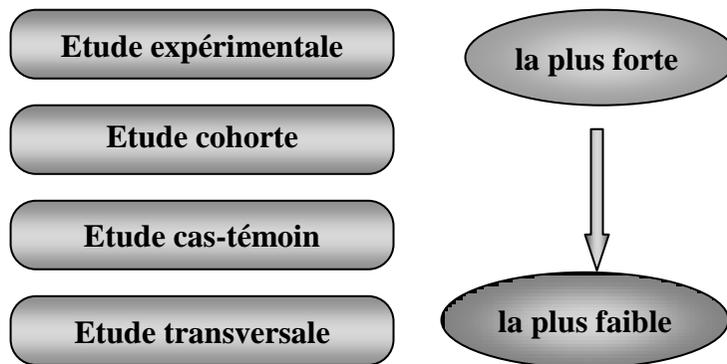
**6. La plausibilité** - elle détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances scientifiques reconnues. Cependant, l'absence de plausibilité peut être passagère et refléter uniquement le manque de connaissances d'actualité.

**7. La spécificité de l'association** - une seule cause possible est liée à un seul effet (ex: les maladies infectieuses, génétiques);

**8. L'analogie** - l'existence d'une autre liaison de type cause-effet similaire à celle soumise à l'étude lui donne un aspect crédible.[1,46]

**Les critères de Hill sont nécessaires mais pas suffisants pour déterminer la relation de causalité!**

La figure ci-dessous représente la force des études dans la détermination de la relation de causalité:



**Fig.no.6 La force des études pour déterminer la relation de causalité**

## **ERREURS/ BIAIS DANS LES ÉTUDES D'ANALYSE DU RISQUE**

Les différences systématiques entre les groupes comparés peuvent influencer la validité interne ou rendre invalides les conclusions de l'étude.

**1. Erreurs/ biais de confusion** - on peut confondre les variables ou il est possible d'y avoir des cointerventions dont on ne tient pas compte:

- ex: D'habitude, le tabac est associé à la consommation de café et cette association peut causer des confusions dans les études concernant la vasoconstriction;

- ex: Une étude cohorte prospective a étudié l'incidence des néoplasies pendant 10 ans, sur 2 échantillons randomisés: l'un au Nevada, où les jeux de fortune sont légaux et l'autre en Utah, où ils sont interdits. L'incidence élevée de la pathologie oncologique dans le premier lot étudié peut mener à la conclusion que les jeux de fortune sont des facteurs de risque. En fait, on confond la consommation en excès d'alcool et de tabac présente chez les sujets du Nevada avec la participation aux jeux de fortune. Le groupe de contrôle d'Utah, en majorité des mormones, n'avait pas de fumeurs ou consommateurs d'alcool.[46]

**2. Erreurs/ biais de sélection** - on compare des groupes de sujets qui se différencient par d'autres éléments que par la maladie ou le facteur de risque.

- ex: Une étude concernant l'effet du jogging sur la maladie coronarienne compare l'incidence chez les personnes qui pratiquent ce sport à celle d'un échantillon de la population générale. Il apparaît ainsi une erreur de sélection parce que les personnes faisant du sport sont plus attentives à leur état de santé, ont une diète hypolipidique, ce qui peut influencer les conclusions de l'étude.[46]

**3. Erreurs/ biais de migration** - quand les sujets changent de groupe ou ils ne se retrouvent plus dans l'étude:

- ex: Une étude prospective concernant les effets de la nutrition sur les performances scolaires a été effectuée sur un groupe d'élèves d'une école privée avec un bon niveau de nutrition et un autre groupe d'une école de quartier, ayant un état de nutrition précaire. La disparition de certains sujets du deuxième groupe suite à leur abandon scolaire va rendre invalides les conclusions de l'étude.[46]

- Quand les sujets disparus de l'étude se différencient systématiquement de ceux qui restent, les résultats peuvent s'appliquer seulement à l'échantillon final;

- Même si au début, l'échantillon a été représentatif pour la population, les biais de migration peuvent limiter la généralisation des résultats;

- Plus il y a des sujets perdus, moins on peut généraliser les résultats.

**4. Erreurs/ biais de mesure/ surveillance** - apparaissent à cause des différences systématiques de mesure des variables à l'intérieur des deux groupes.

- ex: Une étude prospective pour déterminer l'association entre l'administration d'oestrogènes post-ménopause et l'apparition de la néoplasie utérine. Comme le groupe sous traitement est contrôlé plus souvent, on va identifier plusieurs cas, même si l'incidence est similaire dans les deux échantillons.

**5. Erreurs/ biais d'information** - les patients et leur proches sont plus persévérants en vue d'identifier une exposition dans leurs antécédents par rapport au groupe de contrôle. Parfois, ils peuvent surestimer ou par contre sous-estimer systématiquement l'exposition.

- ex: Les mères des nouveaux-nés ayant des malformations ont la tendance de surestimer la consommation de médicaments pendant la grossesse.

**6. Erreurs/ biais d'échantillonnage** - il s'agit de différences systématiques entre l'échantillon étudié et la population générale, étant ainsi influencée la validité externe et par la suite, la possibilité de généraliser les résultats.

- Les études cas-contrôle basées sur la prévalence sont plus susceptibles à ces biais face à celles basées sur l'incidence, vu qu'elles excluent les patients décédés à la suite d'une maladie ou ceux guéris rapidement;

- Les groupes de contrôle choisis parmi les patients hospitalisés ont en général une morbidité plus élevée par rapport à la population générale;

- ex: Le biais de Berkson - dans une étude cas-contrôle sur l'association entre l'asthme et les troubles émotionnels chez les enfants, vu que les malades d'asthme souffrant aussi des troubles psychologiques sont plus souvent hospitalisés, l'association entre l'asthme et les troubles serait

exagérée (ce qui déterminerait un résultat non-représentatif pour la population pédiatrique générale).[46]

- Il est possible d'avoir des biais d'échantillonnage dus à la motivation des sujets, d'où les différences entre l'échantillon étudié et la population générale.

Le biais apparaît quand l'analyse se fait sur un échantillon non-représentatif de la population, et par la suite, les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés. Une telle erreur peut être évitée si l'on augmente les échantillons.

Le contrôle des erreurs se réalise par différentes méthodes:

**1. Limiter** l'accès des sujets à l'étude en vue de réduire les confusions:

- ex: Les Noirs consomment plus de sel que les autres races ainsi que l'association de l'hypertension au sel peut être confondue avec l'association entre la pathologie respective et la race. Pour éviter cette confusion, on accepte des sujets faisant partie d'une seule race;[46]

- par cette méthode, l'association entre le facteur restrictif et la maladie ne peut pas être étudiée.

**2. Utiliser des paires de sujets ressemblant** de différents points de vue:

- ex: Dans une étude visant le rôle du tabac dans l'apparition de la calvitie, les sujets étaient des hommes ayant demandé du soutien médical pour ce problème, et le groupe-contrôle était formé de patients du cabinet du médecin traitant. La calvitie et le tabac se rencontrent le plus souvent chez les personnes âgées. Pour éviter les possibles confusions, les paires avec/sans calvitie avaient le même âge.[46]

**3. Stratifier les groupes:**

- Les sujets de l'étude sont répartis en sous-groupes selon des caractéristiques similaires et ils sont analysés séparément;

- ex: Dans une étude cas-contrôle on a mis en évidence une association entre la caféine et la maladie coronarienne. Après une analyse plus fine, on observe que les fumeurs consomment plus de caféine que les non-fumeurs, et l'échantillon des patients avec maladie coronarienne a inclus plusieurs fumeurs. Pour éviter cette confusion entre la caféine et le tabac, le groupe des patients et le groupe-contrôle sera stratifié en fonction du statut de fumeur.

**4. Standardiser les taux** - grâce aux études observationnelles on peut calculer :

- **Le taux brut** de morbidité/mortalité;  
- **Le taux spécifique** - la mortalité spécifique par groupe d'âge;  
- **Le taux ajusté standardisé**, pour pouvoir comparer des populations ayant des caractéristiques complètement différentes.

**5. Prendre en compte** „la pire des situations”- quand on ne peut plus éviter la confusion ou elle a un impact mineur:

- L'effet de la confusion est estimé par la prise en charge de „la pire distribution” du facteur pour les groupes comparés;

- C'est utile surtout pour le contrôle des biais d'échantillonnage dus à la non-compliance;

- ex: Dans une étude pour déterminer l'incidence de la maladie coronarienne, tous les sujets non-compliants seront considérés comme des cas souffrant de la pathologie respective.

**6. Méthodes statistiques** - pour ajuster les valeurs de la variable dépendant de l'influence d'une ou de plusieurs variables indépendantes - sources de confusion, on recourt à la régression multiple (des procédés statistiques tels la régression logistique, le modèle de régression proportionnelle au hasard Cox, l'analyse de la covariance).

### **3. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EXPÉRIEMENTALES**

À la différence des études observationnelles, les études expérimentales assurent un contrôle plus grand sur les conditions et les sujets participants, menant à des résultats plus représentatifs.

Les études les plus utilisées sont **les essais cliniques randomisés** (avec répartition aléatoire des sujets dans le groupe des cas ou dans le groupe-contrôle), pour évaluer l'efficacité de certaines procédures thérapeutiques/mesures de prévention; ces études se réalisent avec la participation volontaire de certains sujets informés qui donnent leur accord de participer à l'étude; elles sont approuvées par un comité institutionnel et une commission d'éthique médicale. Il est possible de réaliser:

- **des essais cliniques contrôlés** - l'évaluation de l'efficacité se fait en comparant l'évolution du groupe étudié avec celle d'un groupe témoin similaire (avec traitement standardisé ou placebo). Le terme de traitement standardisé comprend un traitement efficace, déjà existant et utilisé dans la pratique médicale. Quand il s'agit d'un tel traitement, éviter la thérapie ou suivre un traitement placebo, cela pose des problèmes éthiques. D'habitude on recourt à l'administration du traitement placebo, similaire à celui standardisé, mais sans effets visibles.

- **des essais cliniques incontrôlés** - l'efficacité est évaluée en comparant l'état des mêmes sujets, avant et après le traitement. On les utilise plus rarement car les résultats obtenus peuvent s'expliquer par des solutions alternatives. De cette façon, l'évolution naturelle de nombreuses maladies mène au rétablissement, en l'absence d'un traitement clair, si la durée de l'étude est assez longue. En cas d'autres maladies (sclérose multiple, colite ulcéreuse), il y a une alternance entre les périodes aux symptômes exacerbés et celles en rémission. Si le traitement expérimental a commencé dans une période floride, son „efficacité” peut être confondue avec une rémission spontanée. En plus, certains patients volontaires répondent aux demandes du médecin, en ressentant fortement le besoin d'attention de sa part (effet

Hawthorne). Cela peut mener, d'une façon consciente ou non, à l'apparition des biais dans l'étude respective.[48]

**Les étapes d'un essai clinique contrôlé sont:**

1. Formuler l'hypothèse clinique;
2. Choisir la méthode de travail (type d'essai, échantillons, groupe-contrôle);
3. Répartir les sujets par groupes;
4. Administer le traitement et surveiller les variables;
5. Analyser les données;
6. Interpréter les résultats, en précisant l'applicabilité clinique, la validité externe (la possibilité de généraliser au niveau de la population), les possibles biais et leurs sources;
7. Evaluer l'étude.[48]

Pour éviter les biais apparus pendant l'étude et la mesure des variables, au risque de compromettre la validité interne de l'essai, on préfère l'étude à l'aveugle. C'est pourquoi ces études sont:

- en simple aveugle: les sujets ne savent pas s'ils ont un traitement actif ou placebo afin d'évaluer les réactions adverses ou l'efficacité du traitement;
- en double aveugle: ni les sujets, ni le médecin ne connaissent l'appartenance au groupe d'étude/contrôle, pour limiter les erreurs dues à la surveillance;
- en triple aveugle: ni les sujets, ni le médecin, ni l'évaluateur ne connaissent l'appartenance au groupe d'étude/contrôle.

Les possibles biais des essais cliniques peuvent dépendre de la population soumise à l'étude (biais de sélection), de la technique d'évaluation (à cause du sujet ou de l'évaluateur), de diverses erreurs (causées par l'intervention d'un autre facteur, de contamination, non-compliance des sujets), de la validation externe (quand il y a des différences systématiques par rapport à la population générale) ou bien des erreurs statistiques (à cause de l'application incorrecte des méthodes statistiques).

L'essai clinique randomisé est considéré très important par la possibilité de réduire au minimum les biais, mais le coût élevé, les aspects éthiques et la compliance parfois très réduite des sujets, tout cela limite la réalisation de ces études.[49] En dehors des essais cliniques, il y en a encore:

- **Les études de terrain** - visent les personnes qui ne souffrent pas de la pathologie étudiée, mais qui seraient exposées à un possible risque. Les deux groupes comparés sont „protégés” et „non-protégés”, car ces études sont utilisées pour évaluer les mesures de contrôle ou de prévention.
- **Les études populationnelles** - utilisent la communauté comme un groupe „protégé”. Elles visent l'évaluation des mesures prophylactiques, dans les maladies à composante sociale qui pourraient être influencées par le comportement de cette population. Elles peuvent se réaliser en petites communautés, chacune ayant ses particularités, mais le choix n'étant pas randomisé, leur utilisation reste plus limitée.[49]

## SURVEILLANCE, PRÉVENTION ET SURVEILLANCE MÉDICALE

La surveillance épidémiologique se définit comme la collecte continue et systématique, l'analyse et l'interprétation de données de santé essentielles pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques en santé publique.[50]

Le terme de „surveillance épidémiologique” n'est pas le synonyme de celui de „surveillance médicale” durant la période maximale d'incubation des contacts, afin d'identifier les premiers signes de maladie infectieuse ou les personnes au risque de maladie non-transmissible.

L'OMS demande à tous les Etats de rapporter certaines maladies telles: le choléra, la peste, la fièvre jaune, le VIH. En plus, les autorités de la Santé publique de chaque pays dressent une liste de pathologies à rapporter en fonction de leurs besoins. Ultérieurement, on a élargi ce système à la pathologie chronique non-transmissible ou à l'immunisation de la population.

L'analyse de données obtenues par surveillance épidémiologique est utile pour:

- Connaître la modalité de manifestation de la maladie avec l'identification des changements y intervenus;
- Reconnaître la liaison épidémiologique entre plusieurs cas;
- Rendre efficaces les mesures de contrôle et prévention;
- Etablir les directions à suivre en santé publique;
- Recueillir des données supplémentaires nécessaires à caractériser et à comprendre les phénomènes de morbidité, y compris la vérification de certaines hypothèses;

### **Le système de surveillance comprend les étapes suivantes:**

1. Choisir la population et l'évènement par la définition du cas à surveiller;
2. Choisir la méthode de surveillance convenable en fonction des objectifs visés;
3. Collecter systématiquement des données;
4. Centraliser les données collectées;
5. Analyser et interpréter les données;
6. Disséminer les résultats à l'aide d'un rapport fourni aux forums supérieurs et en communiquant avec le personnel;
7. Evaluer le système de surveillance.

**1. Choisir la population et l'évènement par la définition du cas à surveiller** - On commence par définir le cas le plus clairement et simplement possible et après, on continue par sa distribution au personnel médical ayant un rôle dans l'identification et le rapport des cas. Il existe des définitions pour les cas de maladie confirmés mais aussi pour les cas suspects. On identifie la

population à surveiller dans une certaine zone géographique ou dans une aire représentative.

En Roumanie, la surveillance de la pathologie infectieuse communautaire est réglementée par la Décision no.589/13.06.2007 concernant la méthodologie de rapport et de collecte de données sur la surveillance des maladies transmissibles; il y a en ce sens une fiche unique de rapport de chaque cas.[35] En ce qui concerne les infections nosocomiales, on retrouve cette méthodologie dans l'arrêté ministériel no.1101/30.09.2016 concernant les Normes de surveillance, prévention et contrôle des infections associées aux soins médicaux dans les unités médicales.

## **2. Choisir la méthode de surveillance convenable en fonction des objectifs visés** - selon la manière d'obtenir les données, il y a :

- Une surveillance passive - par le rapport périodique du réseau médical concernant les maladies à déclarer individuellement ou collectivement;

- Une surveillance active - par le contact direct, sans attendre le rapport périodique;

- Une surveillance basée sur le réseau sentinelles, par le recueil de données du personnel médical désigné en ce sens, d'une zone et d'une population bien définies. Un tel exemple c'est la surveillance de la grippe.

La surveillance traditionnelle est basée sur le rapport des cas certains.

Ces derniers temps, on parle de la surveillance syndromique basée sur des signes et symptômes cliniques insuffisants pour poser un diagnostic certain, mais par contre, ils indiquent probablement un cas ou un début d'épidémie, permettant ainsi une identification plus rapide, une prompt réponse de la part du Système de santé publique et une possible baisse de la morbidité / mortalité.

Le système de surveillance doit tenir compte des objectifs visés, de la durée, du personnel disponible, de la valeur des méthodes actives par rapport à celles passives. Les avantages et les inconvénients de chaque méthode sont présentés dans le tableau ci-dessous:

**Tableau XII - Analyse comparative des méthodes de surveillance - adapté selon [ 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]**

<b>Surveillance</b>	<b>Description</b>	<b>Avantages</b>	<b>Désavantages</b>	<b>Exemples</b>
<b>Passive</b>	- rapport du personnel médical du système;	- coût plus réduit;	- personnel qui n'est pas formé en surveillance et en épidémiologie; - peut négliger les définitions standard; - c'est une tâche supplémentaire déterminant l'apparition du retard dans le processus de rapporter ou même des situations sans rapporter	- surveillance de la rubéole, varicelle, coqueluche, parotidite épidémique, hépatite virale;
<b>Active</b>	- implication du personnel médical spécialisé (par téléphone, visites, etc.);	- rigueur dans la définition des cas; - surveillance supérieure par plusieurs sources;	- personnel spécialisé dans ce domaine; - coût plus élevé; - peu de chances de continuer, surtout dans un système aux ressources limitées.	- surveillance des infections nosocomiales par le personnel CPCIN;
<b>Continue</b>	- surveillance continue le long des années;	- image d'ensemble sur la problématique; - stockage et comparaison de données pour identifier les tendances.	- temps et efforts considérables;	- surveillance de la maladie de Lyme dans une section de MT au cours d'une longue période
<b>Limitée (par rotation)</b>	- surveillance par rotation; - possible surveillance totale, dans une période et dans chaque section de l'hôpital; - alternance entre surveillance globale dans une période de temps et ciblée sur certaines infections, dans d'autres périodes.	- surveillance à l'aide du personnel réduit comme nombre; - évaluation des mesures de contrôle.	- surveillance réduite avec le temps, d'où les fausses conclusions et par la suite la problématique nosocomiale pourrait rester sans solution.	- surveillance des infections nosocomiales du trajet urinaire dans une zone au taux élevé, jusqu'à la baisse de la prévalence.

<b>Globale</b>	- collecte, analyse et dissémination de données sur une certaine pathologie d'une zone géographique.	- image d'ensemble sur la problématique.	- personnel surchargé; surveillance peu faisable.	- surveillance de la problématique nosocomiale dans une unité médicale tertiaire
<b>Ciblée</b>	- sur une certaine section; - sur un type d'infection; - sur un groupe de patients.	- données plus exactes reflétées dans une surveillance adéquate; - sélection de critères: fréquence, mortalité, coûts, prévention; - efficacité plus grande par la restriction de l'aire de collecte et par économie de temps; - facile à associer à d'autres méthodes.	- incapacité d'identifier les infections des aires non-surveillées; - dans les sections au risque élevé, la pathologie sévère demande du temps supplémentaire pour parcourir les fiches d'observation; - les résultats obtenus ne peuvent pas être comparés à ceux du reste de l'hôpital.	- surveillance de la problématique nosocomiale dans une section - soins intensifs; - surveillance des infections post-opératoires dans une section - chirurgie.
<b>Post-hospitalisation</b>	- contact avec le patient par téléphone, mail, courrier; - contact avec le médecin généraliste/chirurgien; - identification des réhospitalisations; - surveillance de l'antibiothérapie chez le patient ambulatoire, post-opératoire.	- identification de nombreuses infections nosocomiales de plaie post-opératoire pour une hospitalisation de courte durée (environ 70% sont après la sortie de l'hôpital).	- il n'existe pas de méthode standard; - des erreurs dans l'identification d'une infection; - accord faible du personnel au rapport; - impossibilité de déterminer l'état clinique des patients non-monitorés; - difficultés pour monitorer l'antibiothérapie ambulatoire.	- surveillance des endocardites post-chirurgie cardiaque ou infections de plaie post-opératoires.
<b>Rétrospective</b>	- notes médicales après la sortie du patient; - enregistrement de nouveaux cas d'une période antérieure.	- une seule investigation pour un patient; - très utile en situations épidémiques; - demande de ressources limitées.	- surveillance qualitative selon la qualité des documents cliniques; - les aller-retour diminuent l'utilité de la méthode par le manque de données.	- investigation d'une épidémie avec infections de plaie post-opératoires.

<b>Prospective</b>	- surveillance des patients par un contrôle répété durant l'hospitalisation;	- utilisation de toutes les sources de données disponibles; - autres investigations ou interventions possibles ; - plus grande visibilité du personnel de spécialité; - feed-back des résultats.	- temps et efforts considérables.	- surveillance des septicémies dans une unité - soins intensifs
<b>Par étude longitudinale (d'incidence)</b>	- enregistrement de nouveaux cas d'infection d'une zone et calcul de l'incidence.	- image d'ensemble sur la problématique; - analyse des facteurs de risque.	- personnel de spécialité surchargé; - impossibilité de calculer les taux ajustés; - impossibilité de poursuivre les objectifs de prévention; - impossibilité de comparer les taux avec ceux d'autres hôpitaux/ zones;	- identification de l'incidence des toxi-infections alimentaires.
<b>Par étude cross-sectionnelle (de prévalence)</b>	- enregistrement de tous les cas d'infection (anciens et récents) d'une population, au même jour ou d'une certaine période, en calculant la prévalence momentanée (punctiforme) ou pour une période.	- temps et efforts limités; - réalisation rapide par une équipe bien formée; - utile pour une estimation rapide et inexacte d'un problème; - détermination de la sensibilité du système de surveillance; analyse de l'efficacité des stratégies d'intervention; - utile pour estimer la problématique dans une institution sans autre système de surveillance.	- moins efficace dans les infections aiguës ou de courte durée; - taux de prévalence influencé par la durée de l'infection, d'où le risque surestimé pour une pathologie nosocomiale; - traitement de données difficile à réaliser, vu les différences statistiques et le nombre réduit de patients étudiés; - impossibilité de comparer les taux avec d'autres hôpitaux/ zones.	- prévalence des infections par le VHC chez les patients d'une unité médicale au même jour.
<b>Sentinelles</b>	- collecte de données sur certaines infections d'un échantillon représentatif (du point de vue géographique) d'institutions médicales.	- renseignements sur les changements de l'incidence globale;- bonne sensibilité; - temps et efforts limités; - rapport optimal des cas.	- collecte visant seulement les cas avec une certaine pathologie, sans ou avec peu d' informations sur les autres cas; - spécificité réduite.	- surveillance sentinelle des infections nosocomiales (infections de sang, de plaie post-opératoires) ou de la grippe.

<b>Syndromique</b>	- basée sur des signes et symptômes cliniques précédant le diagnostic, pouvant aussi signaler un possible cas clinique ou un début d'épidémie,	- identification plus rapide et possible diminution de la morbidité/mortalité par des mesures de contrôle.	- manque d'expérience du personnel médical; - difficulté dans le choix du seuil d'alerte; - trop grande focalisation géographique ou sur les niveaux du système de santé ; - demande de logiciel de collecte et d'analyse automatique de données cliniques et de laboratoire.	- identification précoce des épidémies communautaires de maladie diarrhéique infectieuse; - alerte précoce en cas d'attaques bioterroristes.
<b>Des micro-organismes d'alerte</b>	- surveillance de l'incidence des souches du type MRSA, VISA, VRE, <i>Ps.aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multirésistants, <i>C.difficile</i> , etc.	- facile, économique, automatisée en laboratoire informatisé; - identification des tendances évolutives dans le temps / sur des sections concernant la prévalence des souches spécifiques.	- isolement de ces agents sans dire expressément infection; non-isolement des agents sans dire expressément absence de l'infection/ de la colonisation.	- rapport urgent des souches de VISA / VRSA (avec les standards CLSI)

**3. Collecter systématiquement des données** - les sources de collecte sont multiples:

a. Les données sur la morbidité fournies par le personnel médical (cliniciens ou représentants des unités sanitaires) ou les rapports officiels sur l'état de santé;

b. Les données sur la mortalité obtenues à l'aide des statistiques d'évidence à la personne, des services de médecine légale, etc. Ces informations sont importantes pour les maladies au risque élevé de mortalité;

c. Les données de laboratoire qui identifient l'agent pathologique, la sensibilité, le phénotype, génotype et aident à valider les cas;

d. Le rapport des épidémies pour les cas cliniques typiques (ceux atypiques, subcliniques ou sporadiques pouvant échapper au système de surveillance);

e. Les enquêtes épidémiologiques en cas de maladie transmissible et les rapports d'investigation dans le foyer peuvent également identifier d'autres cas non-enregistrés;

f. Les données concernant les sources animales d'agents pathogènes, vecteurs - utiles surtout en cas de zoonose.

g. Les données démographiques pour caractériser la population - sexe, âge, profession, statut socio-économique, domicile. Même les données sur l'absentéisme scolaire ou le travail peuvent être utiles dans la surveillance d'une maladie infectieuse;

h. Les données fournies par la presse écrite, audio-vidéo, ou sur la consommation de médicaments, etc.

Le clinicien et les représentants des unités sanitaires transmettent les cas de maladie transmissible aux autorités locales de la Santé publique, d'où les informations sont disséminées aux centres régionaux et ensuite, au Ministère de la santé. En fonction des rapports, il existe plusieurs catégories de maladies transmissibles:

- Par un rapport individuel obligatoire: choléra, peste, fièvre jaune, typhus exanthématique, malaria, poliomyélite, tétanos, anthrax, etc.;

- Par un rapport numérique périodique: rubéole, varicelle, coqueluche, parotidite épidémique, etc.

- Par un rapport obligatoire des épidémies, mais non pas individuel: toxi-infections alimentaires staphylocoques;

- Sans rapport, dans les maladies typiques sporadiques ou qui n'exigent pas de mesures de contrôle: viroses respiratoires banales.[50]

Selon la qualité du rapport, on peut établir exactement l'incidence de la maladie surveillée mais aussi la qualité du système de surveillance.

**4. Centraliser les données collectées** - à l'aide d'un logiciel qui facilite l'interprétation statistique et la représentation en tableau ou graphique. En plus, l'utilisation d'un réseau informatisé permet d'avoir un feed-back du personnel impliqué en prévention et contrôle, favorise une prompte réponse de la part des départements administratifs; un réseau Web permet un support de spécialité de la part des institutions régionales ou nationales.

La mise en oeuvre d'un système national en ligne a mené à la diminution des retards dans le processus de rapport et l'utilisation plus efficace du temps de travail, ainsi qu'à l'augmentation du potentiel d'analyse évolutive des maladies. Le fait d'introduire en réseau tous les laboratoires de microbiologie (ex: le système hollandais de surveillance des maladies infectieuses OSIRIS) permet l'accès aux résultats positifs et négatifs (ex: la définition de cas basée sur le syndrome), mais aussi l'interconnexion à d'autres systèmes de surveillance (ex: EARS).[58]

**5. Analyser et traiter les données** - l'analyse de données obtenues en fonction du critère de temps, de la localisation des cas et des personnes atteintes. À la fin, les données sont synthétisées en tableaux, graphiques, cartes. Le traitement de données comprend la comparaison avec des périodes similaires du passé, avec d'autres zones ou l'analyse des cas en fonction de sexe, âge, profession, milieu, etc.

**6. Disséminer les résultats** - vers le personnel médical qui a fourni les données et vers les facteurs de décision. En plus, les données peuvent être transmises aux Etats voisins, à l'OMS, surtout en cas de maladies avec surveillance internationale ou épidémies.

La présentation et l'interprétation des données d'une manière suggestive et une discussion interactive peuvent avoir un impact positif sur la mise en pratique des mesures de contrôle. Il est obligatoire de respecter la confidentialité des données et leur utilisation se fait strictement pour rendre plus efficace l'activité de prévention et contrôle (non pas dans un but punitif).

**7. Evaluer le système de surveillance** - un système simple, sensible, flexible, acceptable pour le personnel impliqué dans cette activité, prompt, représentatif et avec une valeur prédictive positive, c'est-à-dire, les cas rapportés sont réels.

Les systèmes modernes de surveillance/contrôle utilisent déjà les méthodes spécifiques à l'épidémiologie moléculaire qui dépassent le domaine particulier de la recherche scientifique et trouvent leur place dans les laboratoires de référence ou institutions de la Santé publique. L'utilisation de la biologie moléculaire en surveillance demande l'identification d'un groupe de marqueurs assez stables et discriminatoires. Ces marqueurs moléculaires sont utilisés pour fragmenter le génome ou protéome en fonction des

caractéristiques visées et peuvent être représentés par des fragments de restriction obtenus par électrophorèse sur gel en champ pulsé (PFGE) ou bien l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP), la répétition en tandem en nombre variable (VNTR) de l'analyse multilocus (MLVA), des séquences polymorphes utilisées pour typiser les séquences multilocus (MLST), le séquençage du génome entier (WGS), le polymorphisme mononucléotidique (SNPs) ou la séquence de neuraminidase de la grippe utilisée pour mesurer la sensibilité à l'agent antiviral.[60]

En 1996, le CDC a créé un réseau de surveillance basée sur les sous-types moléculaires - PulseNet, présent à partir de 2000 au Canada, en Europe, Amérique latine et en Asie (y compris la Chine) et visant les germes transmis par voie alimentaire (*Enterobacteriaceae: Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *Shigella* spp).[60]. Dans le domaine nosocomial, il existe de tels programmes pour surveiller MRSA et VRE ainsi qu'un projet européen pour stocker les données de sous-types moléculaires des germes pour le contrôle des infections hospitalières - MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* et certains virus.[61]

**La prévention** est définie comme la totalité des actions médicales, économiques, sociales, politiques qui visent à assurer un bon état de santé, en vue de diminuer le risque d'apparition et répandue d'une maladie au niveau de la population.[62]

La médecine prophylactique (de prévention) est une branche médicale basée sur la mise en pratique des mesures prophylactiques. La citation „Il est plus facile de prévenir que de guérir” reste toujours actuelle, notamment dans le contexte de la médecine moderne, avec des coûts de plus en plus élevés, des personnes âgées de plus en plus présentes au niveau de la population et avec l'émergence et la réémergence des maladies transmissibles. Les spécialités médicales jouant un rôle important dans la prévention sont: la médecine de famille, l'épidémiologie, la santé publique, l'hygiène, mais chaque médecin clinicien devrait faire de la prévention.

Il existe plusieurs niveaux en matière de prévention:

**1. La prévention primordiale** - désigne les mesures prises pour réduire les futurs dangers pour la santé et, de cette manière, inhiber les facteurs (environnementaux, économiques, sociaux, comportementaux, culturels) qui augmenteraient les risques d'être atteint d'une maladie. Elle vise l'amélioration des conditions de vie, d'hygiène, l'alimentation en eau potable, aliments, la lutte contre le tabac, l'alcool, des campagnes pour réduire la vitesse;[1]

**2. La prévention primaire** - veille à prévenir l'apparition de certaines maladies par la réduction des risques au niveau individuel et populationnel. Elle vise à avoir un poids optimal, combattre le sédentarisme, immuniser la population, etc. Elle comprend:

- des programmes de protection des personnes à risque et
- des programmes populationnels.

**3. La prévention secondaire** - comprend les méthodes de détection et de traitement des changements pathologiques précliniques afin d'enrayer l'évolution des maladies (en période d'incubation ou de latence). Les méthodes de dépistage utilisées favorisent l'intervention précoce, ce qui est plus économique que l'intervention après l'apparition des symptômes (ex: le test de Papanicolaou pour dépister le cancer de col de l'utérus en stade précoce).

**4. La prévention tertiaire** - veille à réduire l'impact de la maladie sur les fonctions, la longévité et la qualité de vie du patient. Elle fait partie de la thérapie de la pathologie chronique et comprend des mesures de réduction des souffrances, lésions, infirmités ainsi que l'adaptation du patient à son nouvel état médical.[1, 62]

En fonction de la pathologie, il existe:

- **la prévention des maladies transmissibles:** la grippe, les exanthèmes viraux de l'enfance, la coqueluche, la poliomyélite, le tétanos, la rage, les hépatites virales A/B, etc.;
- **la prévention des maladies non-transmissibles:** les maladies cardiovasculaires, respiratoires, digestives, oncologiques, etc.;

En fonction du caractère spécifique, il existe:

- **la prévention générale:** l'hygiène personnelle et collective, l'éducation sanitaire, les mesures de décontamination/désinsectisation/ dératisation, etc;
- **la prévention spécifique:** à une pathologie, par l'immunisation spécifique active/passive.

**La surveillance médicale** représente l'activité de dépistage actif des personnes ou d'une partie de la population à risque. Il y a 3 types de surveillance médicale:

- **de protection:** elle est étroitement liée à la prévention primaire dont le but est d'éviter certaines maladies chez les personnes à risque;
- **pour se rééquilibrer:** liée à la prévention secondaire, elle consiste à prendre des mesures pour améliorer les conditions de vie et de travail, éventuellement pharmacologiques de ceux dépistés en stade précoce avec des troubles homéostatiques réversibles;
- **de rétablissement:** pour prévenir les complications et l'évolution sévère d'une maladie.

La surveillance s'adapte aux facteurs de risque, à la collectivité ou pathologie et se présente sous forme de programmes de plus en plus accessibles.[62]

## PRÉVENTION DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS MÉDICAUX

La médecine moderne, surtout celle tertiaire, suppose un certain degré d'invasion (diagnostic et thérapie) étant en croissance continue; elle vise un nombre de plus en plus grand de patients avec comorbidité accentuée, pathologie aiguë sévère ou immunosuppression, et en plus, elle doit faire face à l'assaut du monde microbien qui évolue sans cesse par rapport à la pathogénicité. Dans ces conditions, les infections associées aux soins médicaux (IASM) constituent un problème de plus en plus important dans le monde médical.

Selon la dernière enquête européenne sur la prévalence des infections associées aux soins médicaux, effectuée en 2016/2017, 6,5% des patients en état aigu et 3,9% des hospitalisés dans les centres de soins pour une période longue de temps, développent au moins une IASM, c'est-à-dire 1 patient sur 15.[63] Vu la situation donnée, chaque hôpital ou unité médicale doit mettre en place des programmes de sécurité des patients/ de diminution du risque des infections nosocomiales. Ces guides/ programmes sont conçus et mis à jour périodiquement, par le comité de contrôle des infections, après avoir révisé les données existantes et celles qu'on trouve dans la littérature de spécialité.

On y trouve la mise en oeuvre des normes de précautions standard en rapport avec chaque patient, sans tenir compte de son état infectieux, en vue de prévenir la transmission croisée. Cela vise l'hygiène des mains, le port de l'équipement de protection selon les circonstances (gants, blouson, tablier, masque, lunettes/écran facial, etc.), méthodes sûres d'injection, manipulation en sécurité des équipements médicaux ou des procédures spécifiques après le contact avec les surfaces potentiellement contaminées mais aussi l'étiquette contre la toux.[41]

**Les précautions standard et la décontamination courante, habituelle, sont valables pour tous les patients.** Le sang, les fluides biologiques (liquide péricardique, pleural, péritonéal, amniotique, synovial, céphalorachidien, sperme, sécrétions vaginales, tissus), excréments et sécrétions de tous les patients, sont potentiellement infectieux et imposent certaines précautions pour diminuer le risque de transmission des germes. La notion de précautions standard suppose:

**1. l'antiseptie des mains** - on utilise des solutions alcoolisées ou on fait l'hygiène à l'eau et au savon, étape extrêmement importante, car 70-80% des IASM exogènes sont transmises par les mains du personnel médical. Les mains peuvent être contaminées par *Staphylococcus aureus*, entérocoques, bacilles Gram-négatifs, *Clostridium difficile*, virus, etc., en touchant les téguments, les zones infectées, les surfaces contaminées du milieu

nosocomial, plus exactement les zones de proximité du patient. Le contact direct avec le malade, avec ses fluides/ excrétiens, le soin des cathéters, des plaies déminent une charge microbienne supplémentaire, plus présente en cas des ongles trop longues et/ ou des bagues.[64]

Le guide de l'OMS concernant l'hygiène des mains dans le système sanitaire donne les indications suivantes:

- le lavage à l'eau et au savon s'impose pour les téguments visiblement salis par le sang ou d'autres fluides biologiques, en cas de potentiels pathogènes sporulés (*C. difficile*, norovirus) ou après l'utilisation des toilettes;
- l'utilisation des antiseptiques à base d'alcool se fait si les mains ne sont pas visiblement salies, dans les cas suivants:
  - Moment 1: avant de toucher le malade;
  - Moment 2: avant d'effectuer une procédure propre/aseptique, en présence ou en absence de gants;
  - Moment 3: après le contact avec les fluides biologiques du patient, excrétiens, muqueuses, téguments ayant des lésions;
  - Moment 4: après le contact avec le malade;
  - Moment 5: après le contact avec les surfaces inertes ou les objets de la proximité du patient;
  - Après l'enlèvement des gants stériles ou non-stériles.[65]
- Le savon et l'antiseptique ne s'utilisent pas en même temps, pour éviter l'irritation des téguments.

Le personnel médical ne devrait pas porter de bijoux (bagues, bracelets, montres), les ongles devraient être coupés court et bien soignés. Durant le lavage, mais aussi dans l'antisepsie des mains on va respecter la technique imposée par l'OMS, en 6 pas: paume contre paume, une paume sur le dos de l'autre paume, paume contre paume avec les doigts entrelacés, dos des doigts contre la paume, friction en rotation du pouce dans la main opposée, friction en rotation avec les doigts joints d'une main dans l'autre et vice-versa. On peut y ajouter le poignet, et la durée de cette procédure serait entre 20-30 secondes. Pour le lavage habituel, on utilise de l'eau courante et du savon et on fait deux savonnages consécutifs. ESSUYAGE et SECHEMENT sont OBLIGATOIRES avec serviette de papier à usage unique.

**2. l'utilisation de l'équipement de protection individuel:** Les gants diminuent la contamination des mains ainsi que la transmission des pathogènes, à condition d'être utilisés correctement, mais ils peuvent faciliter aussi la transmission croisée (si on porte les mêmes gants pour une période plus longue de temps, en touchant également plusieurs patients et/ou surfaces).

Il faut porter des gants quand on envisage le contact avec le sang, d'autres fluides biologiques, sécrétions/excrétions, muqueuses; en cas d'abord veineux ou artériel; prélèvement de LCR; en cas de contact avec les

patients ayant des plaies ouvertes, escarres de décubitus; pendant la manipulation des instruments contaminés, soumis à la décontamination et à la désinfection. On change de gants quand on change de patients ou quand on passe d'une zone contaminée à une autre indigne, chez le même patient. Le personnel sera informé sur la technique de mettre/ enlever les gants. Après l'utilisation, enlever les gants en prenant le bord extérieur du premier gant, jeter à la poubelle et, ensuite, enlever l'autre, à l'aide de la main libre, par l'intérieur, ensuite enlever avec soin et jeter à la poubelle. Le lavage ou l'antisepsie des mains se fait avant de prendre les gants, mais aussi après l'utilisation. Les gants à usage unique ne se réutilisent pas! [66]

Il s'impose de porter un blouson/une tenue (parfois un tablier protecteur en plastique) en cas de contact avec le patient ou son lit/équipement de soin/linge sale ou contenant des traces de fluides biologiques. Le masque, les lunettes, l'écran facial protecteur sont recommandés pendant les procédures médicales supposant l'apparition du sang, des fluides biologiques et des sécrétions, surtout en irrigation des plaies, aspiration orale et intubation endotrachéale.

**3. des méthodes sûres d'injection** – pour éviter la transmission des germes parentéraux (VHB,VHC,VIH etc.) d'un patient à l'autre, ou d'un patient au personnel médical. L'asepsie sera respectée, en commençant par la stérilité de l'équipement et en allant jusqu'à l'hygiène dans la préparation et l'administration des traitements parentéraux. Avant l'administration parentérale du traitement, il faudrait:

- Vérifier la date de péremption de la stérilisation des seringues et des aiguilles;
- Vérifier la date de péremption des solutions, l'aspect (claires, transparentes, sans précipitations) ainsi que l'intégrité de la fiole/du flacon;
- Agiter les suspensions jusqu'à la solubilisation des dépôts;
- Lavage des mains à l'eau et au savon/solution antiseptique; pour la ponction veineuse (hemoculture) on met des gants stériles;
- Il faut désinfecter le bouchon du flacon;
- L'aiguille est introduite en fioles, sans toucher les bords ou le bout de la fiole;
- Les fioles ouvertes en verre ne peuvent pas être gardées;
- Si pendant l'ouverture il y a des bouts de verre qui tombent dans la solution, on n'utilise plus le contenu!
- Les fioles/flacons sans étiquette ou avec des inscriptions illisibles sont à jeter!
- On évite, s'il est possible, les flacons multidoses – quand il n'est pas possible, on utilise une aiguille stérile chaque fois quand on retire la solution du flacon. Il ne faut pas laisser

- l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc entre manipulations! (cela facilite la contamination du contenu);
- On ne fait pas d'inoculations en zones tégumentaires infectées ou avec modifications dermatologiques;
- La zone d'inoculation est antiseptisée à l'alcool 70°± autre antiseptique;
- Faire sortir l'air de la seringue avant l'administration;
- On vérifie la position de l'aiguille par aspiration.
- Respecter strictement les indications/contre-indications pour chaque voie d'administration:
  - Respecter la zone choisie;
  - Les solutions iso- et hypertoniques ne sont pas administrées sc. et im. (effet caustique!)
  - Les solutions huileuses ne sont pas administrées iv. (vu le risque d'embolie).

**4. la manipulation en sécurité** des équipements médicaux/procédures spécifiques après le contact avec les surfaces potentiellement contaminées. On va rigoureusement décontaminer tous les équipements de soin, toutes les surfaces du milieu environnant et particulièrement celles touchées par les patients. Tous les équipements/instruments à réutiliser doivent être traités avec soin avant l'utilisation chez un autre patient; le linge sera manipulé avec des gants, pour prévenir la transmission des micro-organismes. [41]

**5. l'hygiène respiratoire et l'étiquette contre la toux** suppose de couvrir la cavité orale en cas de toux, éternuement, utiliser des mouchoirs à usage unique et l'hygiène des mains, (en se tenant à distance de minimum 1 mètre face aux autres personnes), tout cela comme éléments de précautions standard qui visent d'abord les patients et leurs proches, mais c'est valable aussi pour toutes les personnes de l'unité médicale. [41]

Le fait de respecter ces normes impose aussi des exigences liées au milieu nosocomial. C'est pourquoi les lits devraient se situer à une certaine distance, pour éviter de toucher deux lits en même temps. Si la distance est plus grande, le risque de transmission des agents pathogènes est beaucoup diminué. En plus, il faudrait avoir un nombre suffisamment de lavabos pour assurer l'hygiène des mains. Les dispensers aux antiseptiques à base d'alcool devraient être disponibles et accessibles.

En cas d'infection connue aux pathogènes importants du point de vue épidémiologique, on y ajoute les précautions supplémentaires ci-dessous, basées sur la modalité de transmission: [41]

**Precautions du type contact** - visent l'utilisation des équipements protecteurs par le personnel médical quand il y aurait la possibilité d'être en contact avec des germes transmis par cette voie, ainsi que l'isolement du patient dans le salon. Si ce fait n'est pas possible, il faut évaluer les risques

d'association aux autres patients (mettre ensemble des patients infectés par le même agent pathogène). Il est recommandé de porter les gants, le blouson/ parfois un tablier imperméable, si l'on a en vue un contact avec le patient, les surfaces du milieu ou les objets se trouvant dans le salon. Le blouson et les gants se mettent avant d'entrer dans la salon et s'enlèvent avant d'en sortir, en premier, les gants et ensuite, le blouson. On exige l'antisepsie des mains ou le lavage et la décontamination courante et terminale. L'isolement du type contact est nécessaire en cas de: virus de l'hépatite A; *Herpes simplex*, agents pathogènes entéraux: *Cl. difficile*, entérobactéries; bactéries multirésistantes: SARM, ERV. On a aussi en vue les patients aux sécrétions potentiellement contagieuses:

- Infections de plaie, abcès drainés, escarres de décubitus;
- Impétigo;
- Gale;
- Patients à l'incontinence (y compris les nourrissons, enfants, patients à l'altération de l'état mental), etc.[66]

**Précautions du type gouttelette** – il est recommandé de mettre le patient seul dans le salon (ou avec un autre malade infecté par le même pathogène) et de porter la protection faciale quand on travaille à une petite distance (moins de 2-3 m) du patient. Porter le masque, l'écran facial ou les lunettes pourrait prévenir le contact des sécrétions avec les muqueuses et pourrait assurer la protection contre les germes à transmission aérogène. S'il s'impose le transport du patient hors de l'espace isolé, on lui recommande de porter le masque respiratoire. L'isolement du type gouttelette s'impose aussi pour les germes transmis par les gouttelettes de Flügge:

- *Haemophilus influenzae*;
- *Neisseria meningitidis*;
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Corynebacterium diphtheriae*;
- *Bordetella pertussis*;
- Virus grippal, rubéoleux, ourlien, syncytial, etc.

**Précautions respiratoires** – on en tient compte pour les germes à transmission aérogène, par de fines particules, fait qui les rend très contagieux (*Mycobacterium tuberculosis*, *Virus varicelle-zona*, *Virus rougeoleux*). Il s'impose de mettre le patient seul dans le salon, avec salle de bains et ventilation spéciale et de porter le masque. Il est recommandé un isolant à pression de l'air négative en comparaison avec le couloir, l'élimination de l'air directement dans le milieu extérieur ou faire recirculer l'air par le filtre HEPA à grande efficacité (6-12 changements d'air par heure). L'isolement du type respiratoire impose de trier les visiteurs et une décontamination courante et terminale.

Pour les patients ayant souffert une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, on exige un **isolement protecteur**, dans un salon à pression de l'air positive en comparaison avec le couloir, avec filtration de l'air entré de plus de 12 changements par heure et un contrôle rigoureux, pour prévenir l'exposition aux spores fongiques du milieu environnant.

En général, l'isolement est associé à de possibles effets psychologiques négatifs, à un faible contact avec le médecin et à d'autres effets contraires; c'est pourquoi il doit être interrompu le plus vite possible.

Vu que les infections associées aux soins médicaux peuvent affecter également le personnel médical et les patients, un bon chapitre se rapporte à la présentation des accidents professionnels. Cette exposition se fait par des inoculations percutanées (piqûres; coupures), par des solutions de continuité préexistantes ou par la contamination des muqueuses lors des procédures invasives, par la manipulation des produits biologiques, des instruments/matériaux potentiellement infectés et des déchets médicaux.

**Prévention des accidents professionnels-** se fait par:

1. le management des objets aigus avec diminution des manoeuvres parentérales au minimum possible; collecter en contenant les objets piquants, en vue de les détruire; éviter de recapuchonner; éliminer les seringues et les aiguilles en même temps et manipuler avec soin les instruments aigus.
2. le management du linge avec manipulation minimale, dans des conditions strictes; porter l'équipement de protection adéquat, collecter dans des sacs imperméables et faire une décontamination rigoureuse.
3. le management des déchets infectieux collectés en récipient marqué et neutralisés par brûlure/ autoclavage;
4. la décontamination du milieu par nettoyage, désinfection et stérilisation;
5. l'hygiène personnelle rigoureuse, en évitant les solutions de continuité tégumentaire et les déficits immunitaires.[68]

## PRÉVENTION DES PRINCIPAUX TYPES D'INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS MEDICAUX

### **A. Prévention des infections urinaires nosocomiales:**

Bien que fréquentes, cette catégorie d'infections associées aux soins médicaux a une valeur de létalité plus basse. Et pourtant, elles mènent à un nombre plus grand de jours d'hospitalisation, un coût supplémentaire du traitement et peuvent déterminer l'apparition des complications majeures, d'autant plus s'il s'agit des souches multirésistantes ou à résistance étendue. La prévention dans ce cas vise les mesures suivantes:

- limiter les indications et la durée du sondage vésical;
- éduquer en permanence le personnel médical et constituer des équipes formées périodiquement en ce qui concerne la technique du sondage vésical et les possibles complications;
- utiliser le système de sondage urinaire fermé, avec sonde et sac collecteur ensemble, en évitant ainsi les déconnexions ultérieures; vidange aseptique du sac par le robinet inférieur et prélèvement urinaire toujours aseptique;
- lavage des mains aux antiseptiques avant ou après toute manipulation du cathéter;
- porter des gants stériles pour le personnel qui fait le sondage;
- préparer la zone génito-urinaire par lavage à l'eau stérile ou une solution antiseptique;
- lubrifier la sonde urinaire avec un lubrifiant du type unidose;
- lumen sonde adéquat, le plus petit possible, pour prévenir un traumatisme de l'urètre;
- installer sonde et sac collecteur par une technique aseptique;
- fixer la sonde pour éviter de faire bouger l'urètre;
- fixer le sac collecteur avec possibilité d'éliminer régulièrement l'urine, mais évitant le contact du sac avec le plancher;
- prélèvement urinaire de façon aseptique;
- vidange périodique du sac collecteur dans un récipient individuel (en cas de remplissage- $\frac{3}{4}$ ), pour chaque patient, sans contact direct entre sac et récipient non-stérile;
- le patient avec sonde a besoin de: toilette quotidienne rigoureuse, hydratation adéquate, surveillance clinique;
- à éviter lavages et irrigations de la vessie (sauf en cas d'une possible obstruction et en respectant les normes d'asepsie);
- si l'antibiothérapie est nécessaire, la durée devra être la plus courte possible;

- si la sonde n'est pas enlevée, la décision thérapeutique et l'évaluation de l'efficacité se basent plus sur l'évolution clinique et moins sur les résultats microbiologiques;
- à éviter d'enlever les sondes après des intervalles fixés arbitrairement;
- pour prévenir la transmission croisée des germes, on évite de mettre les patients infectés près de ceux non-infectés.[69]

### **Prévention des pneumonies exogènes**

Les pneumonies nosocomiales et les infections sanguines sont parmi les infections nosocomiales les plus sévères. Les mesures de prophylaxie visent:

- la décontamination des mains du personnel par lavage au savon antimicrobien ou aux agents antiseptiques à base d'alcool, avant et après le contact avec le patient;
- l'utilisation des gants stériles au moment de la manipulation de la sonde endotrachéale ou de l'aspiration des sécrétions bronchiques/oropharyngées;
- la stérilisation/désinfection des instruments – sondes d'intubation, sondes nasales, masques pour oxygénothérapie, équipement nécessaire en cas de ventilation assistée ou anesthésie générale (ou pour les matériaux à usage unique);
- le changement de sondes nasales ou de masques à l'oxygène en même temps que le changement des patients, ainsi que l'utilisation de l'eau stérile pour humidifier l'oxygène;
- les humidificateurs - nettoyés, désinfectés, séchés chaque jour;
- le contrôle de l'installation de climatisation de l'hôpital, pour éviter la pathologie déterminée par *Pseudomonas aeruginosa* ou *Legionella pneumophila*;
- l'isolement du type "gouttelette" – pour les patients infectés aux virus respiratoires ou aux bactéries multirésistantes à transmission aérogène;
- la quarantaine/restriction de l'accès des visiteurs, pendant les épidémies respiratoires au niveau de la communauté;
- les composants réutilisables de l'appareil d'anesthésie qui entrent en contact direct avec la muqueuse oro-trachéale (masque facial, sonde trachéale) ou pouvant se contaminer avec les sécrétions respiratoires (pièce en Y, tubes inspiratoires et expiratoires, humidificateur):
  - doivent être nettoyés et soumis soit à la stérilisation par autoclavage ou à l'oxyde éthylène (quand il est possible), soit à la désinfection de haut niveau par l'utilisation des désinfectants chimiques liquides.
  - après, ils doivent être rincés à l'eau stérile, pour prévenir toute contamination microbienne.

- les sondes d'intubation, canules de trachéotomie sont à usage unique;
- les masques doivent être soumis à une haute désinfection chimique entre 2 utilisations;
- pour prévenir la transmission croisée, on peut utiliser des filtres antibactériens et antiviraux [70]

### **Prévention des pneumonies endogènes**

C'est vitale, cette prévention, dans les sections de soins intensifs, chez les patients intubés, à risque élevé de reflux. C'est pourquoi il faut prendre des mesures strictes :

- utiliser les gants en cas de manipulation de la sonde endotrachéale ou en aspiration des sécrétions bronchiques/oropharyngées;
- prévenir l'aspiration du liquide gastrique par la hauteur de extrémité céphalique à un angle de 30-45°, éviter la prise en charge profonde, prolongée du patient, et éviter d'administrer les antiacides aux patients ventilés mécaniquement;
- prévenir l'aspiration des sécrétions oropharyngées et trachéales par antiseptie oropharyngée et aspirations périodiques à des intervalles réguliers (3-4 h), après un lavage préalable aux solutions antiseptiques ou sérum physiologique stérile;
- utiliser la ventilation non-invasive, s'il est possible, ou l'intubation oro-trachéale, en cas de ventilation assistée indispensable;
- éviter la colonisation des voies respiratoires inférieures en gardant le réflexe de toux ou faire une sédation légère;
- la colonisation des voies respiratoires se combat aussi par aérosols aux solutions antimicrobiennes, périopératoire;
- éviter l'utilisation excessive de l'antibiothérapie, en vue de réduire les risques de multirésistance.
- dans le département de soins intensifs, où il y a de grands risques de contacter la pneumonie nosocomiale endogène:
  - on peut mettre en place différents schémas de décontamination sélective du trajet digestif, par l'administration d'antibiotiques non-résorbables, ou administration la chimiothérapie anti-infection systémique mais les bénéfices de ces schémas sont contre-balancés par la croissance du potentiel de multirésistance bactérienne;
  - les schémas de décontamination sélective ne sont pas recommandés à tous les patients intubés/ ventilés mécaniquement au département de soins intensifs!

## **Prévention des pneumonies post-opératoires**

En période post-opératoire, suite au clinostatisme prolongé, aux douleurs au niveau de l'incision qui déterminent l'empêchement de la toux, les sécrétions bronchiques persistent dans l'arbre bronchique et peuvent mener à l'apparition des infections respiratoires inférieures. Pour éviter cette situation, on recommande de:

- interdire de fumer, au moins 15 jours avant l'intervention;
- traiter les infections respiratoires préopératoires;
- faciliter le drainage des sécrétions respiratoires par kinésithérapie pré- et post-opératoire - inspiration profonde et favoriser le reflux de toux;
- se mobiliser avant et faire appel à une analgésie post-opératoire qui permette de tousser.

## **Prévention des infections nosocomiales de site opératoire**

Les interventions chirurgicales, par les brèches créées, donnent de multiples possibilités de contamination/infection. C'est pourquoi la prévention des infections post-opératoires devrait commencer en phase préopératoire, étant essentielle durant l'intervention et se prolonge en phase post-opératoire. Les guides de prévention comprennent les mesures suivantes:

### **Préopératoires**

- limiter le plus possible la période d'hospitalisation préopératoire, en faisant certaines explorations en ambulatoire;
- traiter les infections préopératoires avant l'intervention (ex. infections urinaires, cutanées);
- ne pas se raser! S'il est nécessaire de s'épiler, on préfère couper les poils au niveau des téguments, juste avant l'intervention (éventuellement une épilation chimique, après un test de sensibilisation cutanée);
- toilette personnelle du patient: une douche complète (y compris les cheveux) au savon antiseptique, effectuée la veille de l'intervention et reprise, s'il est possible, le matin;
- on questionne le patient sur les antécédents allergiques, avant de choisir la solution antiseptique;
- l'antisepsie de la zone d'incision se fait au savon, en y mettant ensuite une solution antiseptique en cercles concentriques/bandes parallèles, du centre vers l'extérieur;
- accès restrictif dans le bloc opératoire, limité strictement au personnel médical et de soin autorisé;
- lavage chirurgical des mains et habillage de l'équipe opératoire selon les normes en vigueur;

- décontamination du bloc opératoire par nettoyage, suivie de désinfection de haut niveau ou stérilisation de tous les matériaux qui permettent une telle démarche, selon les normes en vigueur;
- vérifier en permanence le bon fonctionnement de l'installation de climatisation du bloc opératoire;
- le personnel médical est obligé de déclarer la pathologie infectieuse et se faire dégréver temporairement de ses tâches professionnelles, sans répercussions.

### **Intraopératoires**

- port de l'équipement protecteur adéquat, stérile, par tous les membres de l'équipe opératoire – blouson, masque, calotte de protection, lunettes, gants. On recommande l'utilisation de 2 paires de gants chirurgicaux stériles, avec changement de paires externes après chaque intervalle opératoire, ou en cas de contamination/perforation/pénétration de sang ou d'autres produits biologiques;
- utilisation des instruments chirurgicaux stérilisés de façon adéquate;
- toute la technique opératoire doit se faire en respectant l'asepsie et en diminuant au minimum possible les traumatismes opératoires (hémostase efficace, dévitalisation tissulaire minimale);
- éviter les espaces dévitalisés pendant la suture (surtout chez les patients obèses);
- drainage fait par incision séparée de celle opératoire;
- une bonne oxygénation des tissus intra- et post-opératoire;
- contrôle de la température corporelle intra- et post-opératoire;
- contrôle de la glycémie intra- et post-opératoire pour des valeurs de moins de 200 mg/dl (chez les patients au diabète, mais aussi chez les autres sans diabète);
- l'antibioprophylaxie par voie parentérale est indispensable en cas d'interventions chirurgicales du 1<sup>er</sup> groupe (propres - chirurgie vasculaire, cardio-vasculaire) et dans les interventions propres-contaminées/contaminées en utilisant des chimiothérapeutiques anti-infectieux à efficacité prouvée par des études de spécialité ;
- en interventions septiques, l'antibiothérapie se fait selon la localisation, la gravité de l'infection et les micro-organismes impliqués;
- l'antibioprophylaxie commence lors de l'anesthésie et se limite à la durée de l'intervention (avec des rappels toutes les 3 h en cas d'interventions prolongées), 24-48 h maximum post-opératoire (pour le 1<sup>er</sup> groupe);

- le fait de prolonger l'antibioprophylaxie post-opératoire ne diminue pas le taux de IASM, mais augmente le risque d'entérocolites au *Clostridium difficile* et la multirésistance bactérienne;
- l'antibioprophylaxie par voie orale peut être utilisée en cas de risque d'endocardite.[71]

### **Post-opératoires**

- on y met un pansement stérile (après l'apparition de la couche de fibrine, le milieu biologique nouvellement formé étant moins influencé par les facteurs externes);
- il faut insister sur l'hygiène rigoureuse des mains du personnel médical, avant et après le changement de pansement ou après tout autre contact avec la zone de suture chirurgicale;
- le changement de pansement se fait en respectant les normes d'asepsie;
- le patient est éduqué à déclarer tout symptôme apparu en période post-opératoire;
- mobilisation précoce pour prévenir les escarres de décubitus.[71]

### **Prévention des infections sanguines post-cathétérisation**

Les septicémies nosocomiales ont une fatalité très élevée (environ 50% des décès survenus à l'hôpital sont dûs aux septicémies primaires ou secondaires). Par la suite, il faudrait tenir compte des mesures suivantes:

- limiter les indications de cathétérisation;
- réaliser et respecter un protocole d'implantation, de maintien du dispositif intravasculaire et de diagnostic des infections nosocomiales de cathéter;
- introduction en conditions d'asepsie rigoureuse par le personnel expérimenté;
- utilisation préférentielle de l'abord sous-claviculaire, en cas de cathétérisme central;
- antisepsie de la zone de vénoponction;
- poser le cathéter de façon à réduire le risque de colonisation;
- utiliser un pansement occlusif stérile, de préférence transparent, permettant de visualiser en permanence la zone d'insertion;
- ne pas utiliser d'antibiotiques topiques ni de crèmes au niveau de la zone d'insertion, vu le risque de développer la résistance microbienne;
- ne pas administrer de prophylaxie antimicrobienne intranasale ou systémique;
- utiliser seulement des solutions perfusables stériles – Vérifier la date de péremption, l'aspect avant l'administration!

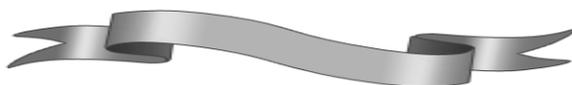
- détecter rapidement les signes inflammatoires locaux par visualisation et palpation régulière, le patient rapportant tout inconfort lié au dispositif intravasculaire;
- utiliser le Score Visuel de la Flébite (VIP Score by Andrew Jackson), avec enlèvement de voie veineuse au score égal ou supérieur à 2;
- enregistrement dans la feuille d'observation de la date, l'heure d'insertion du cathéter, le nom de la personne qui l'a implanté, la date du changement de pansement et de l'enlèvement du dispositif intravasculaire;
- des règles strictes d'hygiène de la part du personnel, avec lavage des mains à l'eau et au savon antibactérien, ou en utilisant un produit à base d'alcool;
- limiter la manipulation du système par l'administration des médicaments supplémentaires, dans le récipient avec solution, à la fin de la ligne perfusable;

#### **Pour la cathétérisation périphérique**

- éviter l'implantation du cathéter périphérique au niveau des veines des membres inférieurs; [72]
- changer de tubes et d'annexes pour la perfusion en cas d'administration i.v. des produits sanguins ou des solutions lipidiques, après le passage de chaque produit;
- les raccords doivent être désinfectés avant chaque administration.

#### **Pour la cathétérisation centrale**

- préparation du personnel médical avec lavage chirurgical des mains, port de l'équipement stérile – masque, calotte, blouson, gants;
- préparation de la zone d'insertion du cathéter:
  - À éviter le rasage du tégument (si l'épilation est indispensable, on utilise des ciseaux et crème dépilatoire);
  - antisepsie de la zone, plus étendue que la zone d'insertion;
  - installation d'un champ stérile sur la zone d'insertion;
- fixer le cathéter au tégument par une suture non-résorbable, solide;
- couvrir la zone d'insertion par un pansement stérile, permettant le contrôle régulier du cathéter.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Ioan Stelian BOCȘAN, Amanda RĂDULESCU, Irina BRUMBOIU, Ofelia SUTEU, A. ACHIMAȘ. *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*, Ed. medicală universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 1999 : 81-85; 609-629
2. Irina Maria BRUMBOIU, Ioan Stelian BOCȘAN. *Vaccinuri și vaccinări în practica medicală*, Ed. medicală universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2005 : 38, 75-124, 145-161
3. \*\*\* Ordinul nr. 978/2019 pentru prelungirea termenului de aplicare a prevederilor Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 377/2017, precum și modificarea și completarea acestora. <https://lege5.ro/Gratuit/gmztqmjzgiyq/ordinul-nr-978-2019-pentru-prelungirea-termenului-de-aplicare-a-prevederilor-normelor-tehnice-de-realizare-a-programelor-nationale-de-sanatate-publica-pentru-anii-2017-si-2018-aprobate-prin-ordinul-mi>
4. ASEAN Disaster News Watch; <http://tsunami.aseansec.org/index.php?OP=NEWS&NEWS=1108729929>
5. \*\*\* *General recommendation on immunization - recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice and the American Academy of Family Physicians*, MMWR, 2002, 51, RR-2 : 1-35
6. Susan PLOTKIN, Stanley PLOTKIN. *A short history of vaccination*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 11
7. Kim Connely SMITH, Ian M. ORME, Jeffrey R. STARKE. *Tuberculosis Vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 857-878
8. \*\*\* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>
9. \*\*\* <http://www.mediafax.ro/social/alerta-dupa-anuntul-oms-privitor-la-o-epidemie-de-poliomielita-6139348>
10. \*\*\* <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>
11. E. ANIS, E. KOPEL, S.R. SINGER, E. KALINER, L. MOERMAN, J. MORAN-GILAD, D. SOFER, Y. MANOR, L.M. SHULMAN, E. MENDELSON, M. GDALEVICH, B. LEV, R. GAMZU, I. GROTTO, *Insidious Reintroduction of wild poliovirus into Israel*, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>
12. \*\*\* <http://www.scientificamerican.com/article/polio-re-emerges-in-syria-and-israel-threatening-europe/>
13. \*\*\* [http://adevarul.ro/international/in-lume/focarul-poliomielota-siria-amenintare-reala-europa-1\\_527f7192c7b855ff56db8c83/index.html](http://adevarul.ro/international/in-lume/focarul-poliomielota-siria-amenintare-reala-europa-1_527f7192c7b855ff56db8c83/index.html)
14. Rolland W. SUTTER, Olen M. KEW, Stephen L. COCHI. *Poliovirus vaccine-live*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 631-677

15. Stanley A. PLOTKIN, Emmanuel VIDOR. Poliovirus vaccine-inactivated, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 605-625
16. Charles R. VITEK, Melinda WHARTON. *Diphtheria toxoid*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 139-152
17. Kathryn M. EDWARDS, Michael D. DECKER. *Pertussis vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 467-510
18. Steven G.F. Wassilak, Martha H. Roper, Katrina Kretsinger, Walter A. Orenstein. Tetanus toxoid, in Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit. *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008: 805-830
19. Aruna CHANDRAN, James P. WATT, Mathuram SANTOSHAM. *Haemophilus influenzae vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 157-170
20. Sanofi Pasteur. Prospect vaccin Pentaxim
21. Peter M. STREBEL, Mark J. PAPANIA, Gustavo H. DAYAN, Neal A. HALSEY. *Measles vaccine*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 353-386
22. Stanley A. PLOTKIN, Susan E. REEF. *Rubella vaccine*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 735-761
23. Stanley A. PLOTKIN, Steven A. RUBIN. Mumps vaccine, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 435-458
24. Eric E. MAST, John W. WARD. *Hepatitis B Vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 205-233
25. WHO, Hepatitis B, Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
26. John G. BARTLETT. *Ghid de buzunar - tratamentul bolilor infecțioase*, Ed. medicală Amaltea, București, 2007 : 96-125
27. Carolyn B. BRIDGES, Jacqueline M. KATZ, Roland A. LEVANDOWSKI, Nancy J. COCS. *Inactivated influenza vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 259-284
28. \*\*\* [http://www.en.wikipedia.org/wiki/Influenza\\_A\\_virus\\_subtype\\_H1N1](http://www.en.wikipedia.org/wiki/Influenza_A_virus_subtype_H1N1)
29. \*\*\* Surveillance Report, Weekly influenza surveillance overview, 09.04.2010, <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/index.aspx>
30. Sanofi Pasteur. Prospect vaccin Vaxigrip
31. Robert B. BELSHE, Robert WALKER, Jeffrey J. STODDARD, George KEMBLE, Husein F. MAASAB, Paul M. MENDELMAN. *Influenza*

- vaccines-live*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 291-305
32. Anthony E. FIORE, Stephen M. FEINSTONE. *Hepatitis A vaccines*, in Stanley PLOTKIN, Walter ORENSTEIN, Paul OFFIT, *Vaccines*, Saunders Elsevier, Fifth Edition, 2008 : 177-196
33. Sorina Maria Denisa LAITIN. *Ancheta epidemiologică. Indreptar pentru studenți*, Ed.Mirton, Timișoara, 2003 : 12-34, 64-76
34. Ioan Stelian BOCȘAN. *Combaterea (controlul) în bolile transmisibile*, în Ivan A. și colaboratorii, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed.Polirom, București, 2002 : 119-130
35. \*\*\* Hotărârea Ministerului Sănătății Publice nr.589 din 13.06.2007 privind stabilirea metodologiei de raportare și de colectare a datelor pentru supravegherea bolilor transmisibile.
36. Maftai I. MAFTEI, I.M. GOLOPENTIA. *Asepsie, antisepsie, sterilizare*, Ed.Cerna, 1994, București
37. T. MARLIND. *Comparison of Different Sterilization Methods*, Pharmaceutical and Medical Packaging, Copenhagen, Denmark, 1997
38. Gerald E. MCDONNELL. *Antisepsis, disinfection and sterilization: types action and resistance*, Ed.Wiley-Blackwell, 2007
39. Gurusamy MANIVANNAN. *Disinfection and decontamination: principles, applications and related issues*, Ed.CRC Press, 2008
40. \*\*\* Ordinul nr. 961/2016 pentru aprobarea Normelor tehnice privind curățarea, dezinfectia și sterilizarea în unitățile sanitare publice și private, tehnicii de lucru și interpretare pentru testele de evaluare a eficienței procedurii de curățenie și dezinfectie, procedurilor recomandate pentru dezinfectia mâinilor, în funcție de nivelul de risc, metodelor de aplicare a dezinfectantelor chimice în funcție de suportul care urmează să fie tratat și a metodelor de evaluare a derulării și eficienței procesului de sterilizare. <https://lege5.ro/Gratuit/gezdombzgmya/ordinul-nr-961-2016-pentru-aprobarea-normelor-tehnice-privind-curatarea-dezinfectia-si-sterilizarea-in-unitatile-sanitare-publice-si-private-tehnicii-de-lucru-si-interpretare-pentru-testele-de-evaluar>
41. \*\*\* Ordinul nr. 1101/2016 privind aprobarea Normelor de supraveghere, prevenire și limitare a infecțiilor asociate asistenței medicale în unitățile sanitare. <https://lege5.ro/Gratuit/geztanjsgmzq/ordinul-nr-1101-2016-privind-aprobarea-normelor-de-supraveghere-prevenire-si-limitare-a-infectiilor-asociate-asistentei>
42. William A. RUTALA. *Disinfection, Sterilization and Antisepsis*, APIC, 2006
43. Roxana MOLDOVAN si colaboratorii. *Indreptar de lucrări practice*, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, LITO, 2002 : 38-44
44. D. BUIUC, G. COMAN, M. NEGUȚ. *Microbiologie clinică*, E.D.P. R.A.București, 1998 : 239-246, 392-399

45. Georgeta YANOSCHI, Maria Liliana ILIESCU. *Metode de evaluare statistică cu largă utilizare în epidemiologie*, în IVAN A. și colaboratorii, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed.Polirom, București, 2002 : 144-147
46. Rebecca KNAPP, M. Clinton MILLER III. *Risk and Causality in Clinical Epidemiology and Biostatistics*, Williams&Wilkins, Baltimore, Maryland, 1992 : 109-122
47. Gheorghe Ioan MIHALAȘ. *Metodologia cercetării științifice medicale*, Scoală doctorală, UMF „Victor Babeș”, Timișoara, 2006
48. Margit SERBAN. *Evaluarea atitudinii terapeutice*, Scoală doctorală, UMF „Victor Babeș”, Timișoara, 2006
49. Ioan Stelian BOCȘAN, Irina Maria BRUMBOIU. *Metode de lucru și cercetare în epidemiologie*, în Ivan A. și colaboratorii, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed.Polirom, București, 2002 : 63-75
50. Ioan Stelian BOCȘAN. *Supravegherea epidemiologică în sănătatea comunitară*, în Ivan A. și colaboratorii, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed.Polirom, București, 2002 : 85-103
51. P. EGGIMANN, D. PITTET, T.HORAN. *Infection Control in the ICU*. Chest, 2001 : 120, 2059-2093
52. P. GASTMEIER, B. COIGNARD, T.HORAN. *Surveillance for healthcare-associated infections*, in M'IKANATHA N.M., LYNFIELD R, VAN BENEDEN C.A, DE VALK H, *Infectious Disease Surveillance*, 1th Edition, Oxford Blackwell Publishing, 2007 : 159-170
53. T.C. HORAN, R.P.GAYNES. *Surveillance of nosocomial infections*, in Mayhall G.C. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3th Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Atlanta, 2004 : 1659-1700
54. J. GIESECKE. *Routine surveillance of infectious diseases*, in Giesecke J, *Modern Infectious Disease Epidemiology*, 2nd Edition, Arnold Editure, London, 2002 : 148-159
55. M.YUNESIAN. *Nosocomial Infection Surveillance Methods*, <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec2041/index.htm>
56. S.M. BORCHARDT, K.A. RITGER, M.S. DWORKIN. *Categorization, Prioritization and Surveillance of Potential Bioterrorism Agents*, in KHARDORI N, MOELLERING R.C. *Bioterrorism and Bioterrorism preparedness*; *Infectious disease clinics of North America*, 2006, 20(2) : 216-224
57. G.FRENCH. *Surveillance for Healthcare-Associated Infections in IFIC Basic Concepts of Infection Control*, International Federation of Infection Control, Portadown, 2011 : 19-26
58. A. BOSMAN, H.vanVLIET. *The Netherland's Infectious Diseases Surveillance Information System (ISIS)*, in M'IKANATHA N.M., LYNFIELD R, VAN BENEDEN C.A, DE VALK H, *Infectious Disease Surveillance*, 1th Edition, Oxford Blackwell Publishing, 2007 : 294-302

59. J.BESSER. *Use of molecular epidemiology in infectious disease surveillance*, in M'IKANATHA N.M., LYNFIELD R, VAN BENEDEN C.A, DE VALK H. *Infectious Disease Surveillance*, 1th Edition, Oxford Blackwell Publishing, 2007 : 393-440
60. B.SWAMINATHAN, P.GERNER-SMIDT, Ng LK et al. *Building Pulse-Net International: an interconnected system of laboratory networks to facilitate timely public health recognition and response to foodborne disease outbreaks and emerging foodborne disease*, *Foodborne Pathog Dis*, 2006, 3(1) : 36-50
61. Health Protection Agency. Microbial Identification and Typing Databases, [www.hpa.org.uk/cfi/bioinformatics/dbases.htm](http://www.hpa.org.uk/cfi/bioinformatics/dbases.htm)
62. Aurel IVAN. *Prevenția*, în IVAN A și colaboratorii, *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*, Ed.Polirom, București, 2002 : 104-117
63. Carl Suetens, Katrien Latour, Tommi Kärki, Enrico Ricchizzi, Pete Kinross, Maria Luisa Moro, Béatrice Jans, Susan Hopkins, Sonja Hansen, Outi Lyytikäinen, Jacqui Reilly, Aleksander Deptula, Walter Zingg, Diamantis Plachouras, Dominique L Monnet, the Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group . Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
64. Monica Licker, Emilia Nicoară, Luminița Bădițoiu, Elena Hogeia, Delia Munteanu, Florin Horhat, Roxana Moldovan. Ghid pentru prevenția multirezistenței bacteriene, Eurobit, Timisoara 2011: 130-137
65. <https://www.who.int/infection-prevention/campaigns/clean-hands/5moments/en/>
66. Institutul Național de Sănătate Publică. Analiză de situație: Campania anuală mondială „SALVEAZĂ VIEȚI : IGIENA MÂINILOR!”, 5 MAI 2015, <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/01/ANALIZA-DE-SITUATIE-2015.pdf>
67. Brenner P., Ransjo U. Isolation Precautions in IFIC Basic Concepts of Infection Control, International Federation of Infection Control, Portadown 2007:75-82
68. \*\*\* Ordinul nr. 916/2006 privind aprobarea Normelor de supraveghere, prevenire și limitare a infecțiilor nosocomiale în unitățile sanitare. <https://lege5.ro/Gratuit/geydcnbsha/ordinul-nr-916-2006-privind-aprobarea-normelor-de-supraveghere-prevenire-si-control-al-infectiilor-nosocomiale-in-unitatile-sanitare>
69. Carolyn V. Gould, Craig A. Umscheid, Rajender K. Agarwal, Gretchen Kuntz, David A. Pegues, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). GUIDELINE FOR PREVENTION OF CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS 2009. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf>

70. Ofelia C. Tablan, Larry J. Anderson, Richard Besser, Carolyn Bridges, Rana Hajjeh. Guidelines for Preventing Health-Care--Associated Pneumonia, 2003. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5303a1.htm>
71. Institutul Național de Sănătate Publică. Analiză de situație: Campania mondială multi-anuală „SALVEAZĂ VIEȚI : IGIENA MÂINILOR!”, 5 MAI 2017, „COMBATE REZISTENȚA MICROBIANĂ-ESTE IN MÂINILE TALE”. [http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2017/10/ANALIZA\\_Igiena\\_Mainilor\\_2017.pdf](http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2017/10/ANALIZA_Igiena_Mainilor_2017.pdf)
72. CDC. Intravascular Catheter-related Infection (BSI). Summary of Recommendations. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>