

Vaccination de routine et infection par le VIH de l'enfant et de l'adulte

François Dabis, Philippe Lepage, Philippe Msellati, Philippe Van De Perre, François Nsengumuremyi, Déo-Gratias Hitimana †, Joël Ladner, Valériane Leroy

L'infection pédiatrique par le VIH est devenue un véritable problème de santé publique mondial, tout particulièrement en Afrique au cours de la décennie 80 [1]. Les estimations de l'OMS font état, en 1992, de 4 millions de femmes et 1 million d'enfants contaminés par le VIH sur le continent africain depuis le début de l'épidémie [2]. L'immense majorité des cas pédiatriques est la résultante de la transmission mère-enfant du virus, dont le risque est d'environ 25 % dans les PED [3]. Les infections sévères sont bien sûr fréquentes chez l'enfant infecté par le VIH : les infections opportunistes vien-

nent s'ajouter aux maladies transmissibles classiques chez l'enfant, dont certaines sont évitables par la vaccination [4].

Il était logique que, dans ce contexte, le problème de la vaccination de routine du nourrisson infecté par le VIH soit soulevé dès 1986. Les questions posées étaient alors au nombre de cinq [5, 6] :

– les vaccins administrés aux enfants infectés par le VIH protègent-ils tant du point de vue de l'immunogénicité que de l'efficacité clinique, c'est-à-dire quelle est l'efficacité vaccinale sur le terrain ?

– leur administration est-elle accompagnée d'un risque élevé d'effets secondaires mineurs ou majeurs, tout particulièrement avec les vaccins vivants atténués ?

– la stimulation par les antigènes vaccinaux est-elle dangereuse du point de vue de l'évolution de l'infection pédiatrique par le VIH ?

– quelles sont les particularités cliniques et épidémiologiques des maladies à prévention vaccinale chez les enfants infectés par le VIH ?

– quel est le risque de contamination nosocomiale par le VIH en rapport avec les activités de vaccination ?

Il y avait relativement peu d'inquiétudes en 1986 en ce qui concernait la cinquième et dernière question, sous réserve que les vaccinations soient effectuées avec du matériel stérile. L'OMS a donc formulé de façon légitime des recommandations très rassurantes dès février 1987, conjointement avec l'Unicef [7]. Ces recommandations ont été réitérées

récemment [8], y compris au cours du Quatrième séminaire international sur la vaccination en Afrique qui s'est tenu à Yamoussoukro (Côte-d'Ivoire) en mars 1994 [9].

On disposait de peu d'informations au même moment sur les maladies pouvant être évitées par la vaccination chez les enfants infectés par le VIH, à l'exception de quelques études de cas [5]. La connaissance des mécanismes d'altération de l'immunité humorale et cellulaire en rapport avec l'infection pédiatrique par le VIH a été cependant rapidement suffisante pour prédire que la morbidité et la mortalité par maladies contre lesquelles on peut s'immuniser ne pouvaient qu'être aggravées chez ce type d'enfants souffrant d'immunodéficience acquise [10]. Ces prédictions sont venues alimenter la réflexion sur le rapport coût-bénéfice de la vaccination de routine des enfants infectés par le VIH, en particulier en ce qui concerne la vaccination anti-rougeoleuse (VAR) aux États-Unis [11] et dans les PED [12].

L'hypothèse d'une précipitation de l'évolution de l'infection par le VIH consécutive à une stimulation antigénique multiple était plausible [13], et cette question était posée alors qu'un cas de vaccine généralisée était survenu chez un militaire américain vacciné contre la variole dans le cadre du calendrier vaccinal de routine en vigueur dans l'armée américaine [14]. Cependant, l'absence d'autres observations cliniques sur le sujet constituait un argument négatif

Cet article est inspiré de la thèse de doctorat : Dabis, F. *Aspects épidémiologiques des maladies à prévention vaccinale de l'enfant en Afrique*. Thèse, Doctorat, Sciences de la Vie, Santé publique-épidémiologie, Bordeaux II, 1992 ; 201 ; 138 p.

F. Dabis, P. Msellati, J. Ladner, V. Leroy : Unité Inserm 330, Université de Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076, Bordeaux cedex, France.

P. Lepage : Service de pédiatrie, hôpital universitaire Ambroise-Paré, Mons, Belgique.

P. Msellati : Orstom, Petit Bassam, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

P. Van De Perre : Laboratoire de référence, Programme national de lutte contre le Sida, Kigali, Rwanda.

F. Nsengumuremyi, D.G. Hitimana : Service de pédiatrie, Centre hospitalier, Kigali, Rwanda.

Tirés à part : F. Dabis

important pour dire que, bien que plausible, ce risque n'avait pas *a priori* d'implications de santé publique.

Le degré de réactogénicité aux vaccins chez les enfants infectés par le VIH était bien sûr un problème important qui ne pouvait s'apprécier que par rapport au risque de base d'administration des vaccins, en particulier ceux utilisés dans le cadre du PEV [15]. Des études rétrospectives étaient concevables et ont été menées initialement sur la recherche des effets secondaires majeurs [16]. Mais seules les enquêtes prospectives d'observation pouvaient apporter une réponse claire en ce qui concerne les effets secondaires mineurs.

La question de l'efficacité des vaccins chez les enfants infectés par le VIH était bien sûr tout aussi fondamentale. Là encore, les études de cas initiales et quelques séries de taille modeste laissaient penser que les réponses sérologiques primaire et secondaire aux vaccins étaient plus faibles dans ce groupe, et tout particulièrement chez les enfants

symptomatiques [4, 5]. L'efficacité clinique sur le terrain était, quant à elle, pratiquement impossible à mesurer. C'est donc sur la base des meilleures informations disponibles, dont certaines étaient très fragmentaires, que l'OMS, après en avoir fait la synthèse [17], a formulé des recommandations pour le PEV et le PGLS dès 1987 [18], complétées depuis [19]. Ces recommandations sont globalement en accord avec celles faites aux États-Unis à la même période et actualisées depuis par l'ACIP [20] et, en France, par le CSHPF [21]. Le *tableau 1* résume les principales recommandations selon le pays en ce qui concerne l'utilisation des vaccins chez l'enfant infecté par le VIH ou supposé tel.

Cet article propose une actualisation des connaissances illustrée, pour plusieurs vaccins, par les résultats obtenus par les auteurs à Kigali, la capitale du Rwanda, dans le cadre d'un vaste projet d'enquête de cohorte prospective de la transmission mère-enfant du VIH-1 [22].

Vaccination par le BCG et infection pédiatrique par le VIH

La tuberculose est restée un important problème de santé publique dans le monde bien que la couverture vaccinale par le BCG soit devenue particulièrement élevée, approchant 90 % à l'échelle mondiale en 1991 grâce aux bons résultats obtenus par le PEV et à la possibilité d'administration de ce vaccin au cours de la période néonatale. L'épidémie d'infection par le VIH est venue interférer avec cet important effort de contrôle de la tuberculose. En effet, le VIH est très probablement actuellement le facteur de risque le plus important de passage au stade de maladie tuberculeuse des sujets adultes infectés par *Mycobacterium tuberculosis* [23]. Il pourrait également l'être ou le devenir chez l'enfant, pour lequel les données de surveillance épidémiologique et les études spécifiques sont cependant moins nombreuses et moins convaincantes que dans le cas de l'adulte [24]. Chez l'enfant, le contexte épidémiologique est en effet différent : la contamination par le VIH, habituellement d'origine maternelle, précède l'exposition à *M. tuberculosis*, le risque de contamination est important à partir de l'entourage familial, surtout si les parents sont eux-mêmes infectés par le VIH, et le diagnostic clinique de tuberculose difficile à porter. L'hypothèse d'une évolution précipitée de l'infection vers la maladie tuberculeuse chez l'enfant ne peut quant à elle être démontrée aujourd'hui.

Des cas isolés de complications loco-régionales ont été initialement décrits dans les suites de la vaccination par le BCG de l'enfant ou de l'adulte infecté par le VIH, en particulier en France [17]. Ce risque est cependant apparu faible par rapport au risque de tuberculose dans les PÉD et les recommandations de l'OMS telles qu'elles ont été résumées dans le *tableau 1* sont très explicites : l'administration du BCG aux sujets atteints d'une infection asymptomatique par le VIH est recommandée à la naissance ou dès que possible après la naissance si le risque de tuberculose est élevé dans la communauté et doit se faire selon les principes en vigueur pour la vaccination des enfants non infectés

Tableau 1

Recommandations pour la vaccination de routine des enfants infectés par le VIH selon leur symptomatologie clinique

Vaccin	OMS PEV-PGLS		CCPV		CSHPF	
	Asympto*	Sympto**	Asympto	Sympto	Asympto	Sympto
BCG	Oui***	Non	Non	Non	Oui***	Non
DTC	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
VPO	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
VPI	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Rougeole	Oui****	Oui****	Oui****	Oui****	Oui****	Oui****
Fièvre jaune	Oui*****	Non	-	-	-	-
Hib	-	-	Oui	Oui	-	-
Hépatite virale B	-	-	Oui	Oui	-	-
Grippe	-	-	Oui	Oui	-	-
(≥ 6 mois)	-	-	-	-	-	-
Pneumocoque	-	-	Oui	Oui	-	-
(≥ 2 ans)	-	-	-	-	-	-

Sources : OMS [8], CCPV [20] et CSHPF [21]

* Infection asymptomatique par le VIH.

** Infection symptomatique.

*** Uniquement si le risque de tuberculose est important dans la population.

**** Avec deux doses, à 6 mois puis à 9 mois.

***** En routine pour les enfants asymptomatiques, de façon non systématique pour les enfants symptomatiques.

***** Dans les pays à risque pour la fièvre jaune.

Recommendations for routine childhood immunization in the context of HIV infection

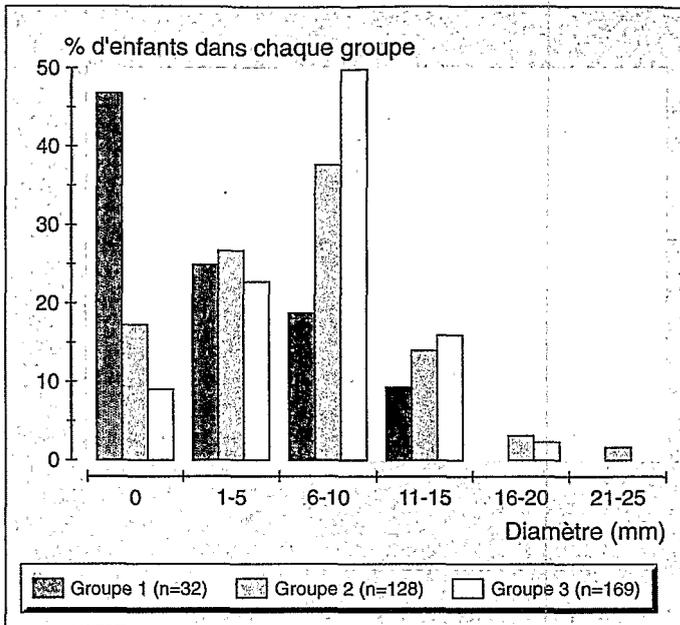


Figure 1. Distribution de fréquences des réponses à l'IDR à la tuberculine à l'âge de 6 mois chez des enfants vaccinés à la naissance et infectés par le VIH (groupe 1), chez des enfants non infectés nés de mère séropositive (groupe 2) et chez des enfants non infectés nés de mère séronégative (groupe 3) - Kigali (Rwanda), 1988-1990.

Figure 1. Frequency distribution of responses to tuberculin skin tests administered at the age of 6 months to HIV-1 infected children (group 1), to uninfected children born to seropositive mothers (group 2) and to uninfected children born to seronegative mothers (group 3) - Kigali (Rwanda), 1988-1990.

[18]. En revanche, le BCG ne doit pas être administré aux enfants souffrant d'une infection symptomatique par le VIH. De sorte que la vaccination très précoce au cours de la vie est la meilleure façon d'éviter ce problème [19].

À Kigali, l'étude sur le BCG a porté sur 209 enfants nés de mère séropositive et 213 nés de mère séronégative recrutés à la naissance entre novembre 1988 et juin 1989. La vaccination a été effectuée à l'aide d'un vaccin BCG lyophilisé (Evans Medical Ltd®) administré à la dose de 0,05 ml par voie intradermique. Un test cutané à la tuberculine était effectué à l'âge de 6 mois par voie intradermique (0,1 ml de tuberculine, 10 unités internationales, Institut Pasteur du Brabant®) et la lecture était effectuée quarante-huit heures après l'injection. Les critères suivants ont été utilisés pour l'interprétation de ce test d'intradermo-réaction (IDR) : absence totale de réaction (anergie à la tuberculine) si aucune induration n'était mesurable au point d'injection ; réaction négative si le diamètre de l'induration était strictement inférieur à 6 mm ; réaction positive au-delà. Les comparaisons ont été effectuées d'après la classification de l'infection par le VIH proposée début 1992 au cours de l'atelier de Gand, Belgique [3] : enfants infectés nés de mère séropositive (groupe 1) ; enfants non infectés nés de mère séropositive (groupe 2) ; enfants non infectés nés de mère séronégative (groupe 3). Des résultats préliminaires ont été publiés en anglais [25]. Des 422 enfants

vaccinés par le BCG, aucun n'est mort de causes en relation avec la vaccination par le BCG. Aucun effet secondaire majeur n'a été observé au cours des deux premières années de suivi de la cohorte. Une BCG-ite est apparue cinquante-quatre jours après la vaccination effectuée à la naissance chez un enfant diagnostiqué secondairement comme infecté (groupe 1). Cette adénite a guéri sans chimiothérapie antituberculeuse ni drainage. Une suppuration au point d'injection est survenue chez six enfants : un dans le groupe 1 (2,5 %), un dans le groupe 2 (0,7 %) et quatre dans le groupe 3 (2,0 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Là encore, la guérison fut spontanée. Aucune autre manifestation clinique en rapport avec la vaccination par le BCG n'a été notée. Sept enfants n'avaient pas de cicatrice visible à l'âge de 6 mois : 4 sur 35 dans le groupe 1 (11,4 %), 0 sur 138 dans le groupe 2 et 3 sur 190 dans le groupe 3 (1,6 %) ; la différence entre les groupes 1 et 3 était statistiquement significative ($p = 0,01$). La réponse à l'IDR a été mesurée conformément au protocole pour 329 enfants. La proportion d'IDR négatives était statistiquement plus élevée dans les groupes 1 et 2 que dans le groupe 3 : risque relatif (RR), groupe 1 versus groupe 3 = 2,2 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % = 1,7 - 3,1.

Le diamètre moyen de la réaction à l'IDR était sensiblement plus petit dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3.

Enfin, la proportion d'enfants présentant une anergie complète à l'IDR était significativement plus élevée dans le groupe 1 que dans les deux autres groupes (tableau 2) : RR, groupe 1 versus groupe 3 = 5,0 ; IC à 95 % = 2,7 - 9,0.

La figure 1 représente la distribution des réponses à l'IDR dans les trois groupes, confirmant la tendance aux réactions de faible intensité à l'IDR dans le groupe des enfants infectés (groupe 1) par rapport aux deux autres groupes.

Aucune BCG-ite généralisée n'a été diagnostiquée dans l'étude menée à Kigali, comme cela avait été le cas dans les autres études sur la vaccination par le BCG chez l'enfant infecté par le VIH menées au cours de la même période au Congo [26] et au Zaïre [27, 28]. Il est donc probable que les cas décrits dans les publications scientifiques chez les enfants [29] ou les adultes [30] soient tout à fait exceptionnels chez les sujets infectés par le VIH vaccinés selon les recommandations en vigueur (tableau 1) [31, 32]. De ce point de vue, le risque de BCG-ite généralisée n'est probablement pas très différent dans ce groupe du risque de base chez l'enfant [33-35] ou chez l'adulte [36].

Les complications loco-régionales étaient également très exceptionnelles dans l'étude menée à Kigali, sans qu'on puisse établir de lien de causalité avec l'infection pédiatrique par le VIH. Notre observation est, de ce point de vue, conforme à celles qui ont été publiées même si, au Congo, l'incidence des lym-

Tableau 2

Réponses à l'intradermo-réaction à la tuberculine pratiquée à l'âge de 6 mois chez les enfants infectés par le VIH et dans deux groupes de comparaison - Kigali, Rwanda (1988-1990)

(n = 32)	Enfants nés de mère séropositive		Enfants nés de mère séronégative	Degré de signification p		
	Groupe 1 (n = 128)	Groupe 2 (n = 169)	Groupe 3	Gr1/Gr3	Gr2/Gr3	Test global
Diamètre moyen de la réaction (mm) (écart-type)	3,75 (4,6)	6,6 (4,8)	7,2 (4,0)	< 0,01*	0,41*	0,0003*
Diamètre médian de la réaction (mm) (étendue)	2,5 (0-15)	6,0 (0-25)	8,0 (0-18)			
Proportion d'enfants avec une anergie à la tuberculine (%) (IC*** à 95%)	46,9 (29,6-64,2)	17,2 (10,6-23,7)	9,5 (5,1-13,9)	0,0001**	0,05**	0,001**
Proportion d'enfants avec une réaction négative à l'IDR (< 6 mm) (%) (IC*** à 95%)	71,9 (56,3-87,4)	43,8 (35,2-52,3)	31,9 (24,9-39,0)	0,0001**	0,04**	0,0001**

* Analyse de la variance.

** Test du Chi-carré.

*** Intervalle de confiance.

Response to tuberculin skin tests administered at the age of 6 months to HIV-1 infected children (group 1), to uninfected children born to seropositive mothers (group 2) and to uninfected children born to seronegative mothers (group 3) - Kigali, Rwanda (1988-1990)

phadénites était globalement plus élevée mais sans différence entre les groupes [26]. D'une manière générale, la fréquence de cette complication est directement liée à la composition du vaccin utilisé [37] et peut donner lieu à de véritables foyers épidémiques de lymphadénites, abcès et suppurations. À Kinshasa, capitale du Zaïre, la survenue d'un tel problème a déclenché, en 1986, une investigation épidémiologique permettant de réfuter comme cause l'infection pédiatrique par le VIH [27].

Une cicatrice vaccinale était le plus fréquemment retrouvée chez les nourrissons à Kigali six mois après l'administration du BCG, mais l'absence de cicatrice était directement en rapport avec le statut infecté/non infecté des enfants. La fréquence des réponses négatives à l'IDR était particulièrement élevée dans le groupe des enfants infectés, comme cela

a été montré chez des enfants au Congo [26] et chez des adultes en Ouganda [38].

La différence de réponse au BCG entre les groupes 2 et 3 peut avoir des implications de santé publique dans les PÉD si elle se confirme. Les enfants non infectés nés de mère séropositive (groupe 2) courent en effet un risque important d'être contaminés car leurs parents courent eux-mêmes le risque de réactiver une infection latente à *M. tuberculosis* [23, 24].

Les résultats des études menées en Afrique confirment l'innocuité du BCG mais aussi la nécessité qu'il y a de vacciner, le plus tôt possible après la naissance, tous les enfants indépendamment de leur statut par rapport à l'infection par le VIH et ce, dès que le risque de tuberculose est important dans une population, comme le recommande l'OMS [19].

Quatre raisons peuvent étayer cette recommandation :

- les enfants infectés seront tous asymptomatiques à cet âge et le risque de réactogénicité semble alors très faible ;
 - de ce fait, l'adhésion des mères à la suite du calendrier vaccinal préconisé par le PEV ne sera pas entamée ;
 - la protection des enfants non infectés nés de mère séropositive sera obtenue alors que le risque de contamination par *M. tuberculosis* qu'ils courent est plus élevé que celui de la population générale ;
 - le niveau de protection conféré par le BCG contre l'infection par *M. tuberculosis* est sensiblement plus faible chez les enfants déjà infectés par le VIH.
- Enfin, la recommandation faite récemment de poursuivre les études épidémiologiques sur l'efficacité clinique du BCG et la surveillance des effets secondaires, chez les enfants infectés par le VIH semble tout à fait opportune [32], d'autant que la controverse sur l'utilisation du BCG dans le contexte de l'infection à VIH resurgit régulièrement [39-42].

Vaccination anti-rougeoleuse et infection pédiatrique par le VIH

La rougeole est une maladie cible du PEV dont le contrôle est tout à fait crucial et qui pose encore de nombreux problèmes dans les PED [43]. La progression de l'épidémie d'infection par le VIH est bien sûr une donnée à prendre en compte dans cet effort de contrôle car les enfants, et tout particulièrement les nourrissons en Afrique, sont à risque pour les deux maladies.

La connaissance épidémiologique et clinique de la rougeole chez les sujets infectés par le VIH était réduite à quelques cas [5, 44-47] au moment où des recommandations ont dû être formulées par l'OMS sur le sujet (tableau 1). En raison de la sévérité de la maladie chez l'enfant immunodéprimé et du faible risque connu chez l'enfant infecté par le VIH que fait courir l'utilisation du VAR, qui est pourtant un vaccin à virus vivant atténué [4, 17], le bilan était *a priori* très en faveur de la vaccination pour tous les enfants des PED [12]. C'est la raison

Summary

Routine immunization of children and adults infected with HIV

F. Dabis, P. Lepage, P. Msellati, *et al.*

Five questions were raised in 1986 regarding routine immunization of children infected by the HIV:

– do vaccines protect these children, both in terms of immunogenicity and clinical efficacy?

– is immunization, particularly with live attenuated vaccines associated with an increased risk of adverse events?

– could the stimulation by vaccine antigens precipitate the course of paediatric HIV infection and therefore be dangerous?

– what are the clinical and epidemiological features of vaccine preventable diseases among HIV-infected children?

– what is the risk of nosocomial transmission of HIV associated with immunization practices?

Based on the best available information, the WHO formulated recommendations in 1987 and updated them in 1989. These recommendations are in general agreement with those proposed during the same period in the USA and in France (table 1).

This paper provides an update on the scientific knowledge in this field, focusing on routine childhood immunization in the context of HIV infection, especially in developing countries. The cases of bacillus Calmette-Guérin (BCG), measles vaccine, diphtheria-tetanus-pertussis and poliomyelitis vaccines are reviewed. For each of these antigens, the experience of the authors in Kigali, the capital city of Rwanda, is used as an example. A brief overview of the issue of adult immunization in the context of HIV infection concludes this review. Paediatric HIV infection should not be considered as a limiting factor in the implementation and the progression of the EPI worldwide. Experience accumulated over the last seven years, particularly in Africa, indicates that the WHO recommendations should not be modified.

Cahiers Santé 1994; 4: 173-82.

pour laquelle l'OMS a recommandé, dès 1987, son utilisation systématique, même en cas d'infection symptomatique par le VIH [18]. Une précision a été apportée deux ans plus tard, puisque les enfants infectés par le VIH ont alors été classés dans la catégorie des enfants risquant de souffrir de rougeole grave et, donc, devant être vaccinés le plus tôt possible [19]. La seule option proposée était alors la vaccination en deux doses à 6 puis 9 mois pour ces enfants infectés, une stratégie sélective *a priori* difficile à appliquer dans le cadre du PEV. L'OMS mentionnait par ailleurs que les essais en cours sur les nouveaux VAR, dont le vaccin Edmonston-Zagreb (E-Z) à titre élevé, étaient prometteurs et qu'il y aurait là, peut-être, pour le futur, un outil de prévention intéressant chez l'enfant infecté par le VIH. Les études sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins étaient d'ailleurs encouragées chez

les enfants nés de mère séropositive [19], ce qui a été fait à deux reprises. L'étude menée à Kigali a permis d'étudier le VAR E-Z administré à partir de l'âge de 6 mois aux 387 enfants restant alors dans la cohorte décrite précédemment. Deux cas de rougeole avaient été diagnostiqués avant l'âge de la vaccination chez des enfants nés de mère séropositive, sans particularités cliniques. Le vaccin administré à l'âge de 6 mois correspondait bien à la définition actuelle d'un vaccin à titre élevé [48]. Le même plan d'analyse statistique a été adopté pour l'étude du vaccin E-Z que pour celle du BCG. L'analyse des données de réactogénicité a été restreinte aux enfants des groupes 1 et 3 vaccinés entre 25 et 32 semaines d'âge et pour lesquels au moins une visite a été effectuée entre le huitième et le quatorzième jour après la vaccination. Les anticorps anti-rougeoleux ont été dosés à la naissance puis

tous les trois mois jusqu'à l'âge de 9 mois à l'aide d'un test Elisa (Enzygnost®). Les résultats de sérologie prévacinale ont été exprimés en proportion d'enfants ayant des anticorps décelables. La séroconversion postvacinale a été définie avec des critères différents selon que l'enfant présentait ou non des anticorps maternels au moment de la vaccination, les résultats étant exprimés en termes de proportion d'enfants ayant effectué une séroconversion.

Des résultats détaillés de cette étude ont été publiés en anglais [49]. L'observation des effets secondaires a porté sur 313 (83,9 %) des 373 enfants vaccinés. Aucune différence statistique n'a pu être mise en évidence entre les trois groupes d'enfants tant en ce qui concerne les données résultant des interrogatoires des mères que celles de l'examen clinique. La différence la plus importante concerne l'impression de fièvre qu'un tiers des mères d'enfants infectés ont mentionnée, contre seulement 22 % des mères séropositives d'enfants non infectés et 18 % des mères séronégatives ($p = 0,11$). Un enfant du groupe 2 a présenté des convulsions fébriles trois jours après la vaccination. Aucune autre complication majeure de la VAR, telle que pneumonie atypique, ou encéphalopathie, n'a été observée dans la cohorte. Au moment de la vaccination, trois enfants présentaient un tableau de Sida clinique avéré et cinq autres un tableau d'infection symptomatique par le VIH. Ils ont tous les huit été vaccinés, sans effets secondaires particuliers. La proportion d'enfants porteurs d'anticorps à l'âge de 6 mois, c'est-à-dire au moment de la vaccination, était de 15 % dans le groupe 1 ($n = 20$), 10 % dans le groupe 2 ($n = 83$) et 25 % dans le groupe 3 ($n = 87$) ($p = 0,021$). Le taux global de séroconversion mesuré trois mois après la vaccination était de 90 % (IC à 95 % : 85,7 - 94,3). Aucune différence statistique n'est apparue entre les trois groupes quel qu'ait été le critère utilisé pour définir la séroconversion. Au cours des vingt-quatre mois de suivi après la vaccination, aucune rougeole n'a été diagnostiquée dans cette cohorte. Du point de vue de la mortalité générale de la cohorte, nous n'avons observé aucune différence de mortalité entre les deux sexes en quarante-huit mois : 21 des 191 garçons vaccinés sont décédés (11,0%) ainsi que 14 des 196 filles vaccinées (7,1 %), tous groupes confondus ($p = 0,25$).

Vacciner contre la rougeole les enfants infectés par le VIH le plus tôt possible au cours de la vie est une priorité dans les PED où cette maladie est endémique, pour trois raisons : premièrement, une vaccination précoce a plus de chance d'être bien tolérée et d'avoir une bonne efficacité avant que l'immunodéficience ne soit trop profonde ; deuxièmement, l'infection maternelle par le VIH pourrait altérer le transfert passif des anticorps au fœtus en augmentant le risque de prématurité et de ce fait rendre le nourrisson plus rapidement vulnérable à cette maladie [50] ; enfin, la qualité de l'immunité anti-rougeoleuse acquise par les mères infectées par le VIH, et qui est la plupart du temps d'origine naturelle, pourrait être altérée lorsque l'immunodéficience progresse, tout comme la réponse aux vaccins est généralement médiocre chez les adultes symptomatiques. La réactogénicité du vaccin E-Z à titre élevé est restée minimale dans notre étude, y compris chez les enfants infectés par le VIH. Les résultats obtenus ici en termes de réactogénicité, mais aussi à Kinshasa à la même époque avec un autre VAR E-Z à titre élevé [51], viennent bien sûr renforcer les recommandations de l'OMS sur l'utilisation systématique et indiscriminée du VAR dans les zones d'endémie [18]. L'étude menée à Kigali a donné des résultats prévisibles en matière d'immunogénicité chez les enfants nés de mère séronégative, avec une séroconversion observée dans plus de 85 % des cas [52, 53]. Elle a montré également qu'un niveau comparable de protection pouvait être obtenu pour les enfants nés de mère séropositive, infectés ou pas, même s'ils présentaient des signes biologiques d'immunodéficience. L'étude menée au Zaïre a, quant à elle, conclu à une moindre protection sérologique des enfants infectés par le VIH et vaccinés avec la souche E-Z [51]. La même tendance avait d'ailleurs été observée lors d'une étude précédente dans la même population avec la souche Schwarz de VAR administrée à l'âge de 9 mois [54] et dans des études américaines où le vaccin était administré plus tard au cours de la vie [55]. La perte précoce des anticorps maternels dans la population de notre étude pourrait être une des explications à cette différence.

La rougeole a déjà été décrite chez quelques enfants infectés par le VIH qui avaient été vaccinés [47, 56]. On connaît bien, par ailleurs, le risque important en zone d'endémie que courent les enfants

infectés par le VIH s'ils ne sont pas vaccinés précocement, tant du point de vue de l'incidence de la rougeole avant l'âge de 9 mois que de ses complications [50]. On peut donc dire qu'à court terme, le vaccin E-Z à titre élevé administré à un très jeune âge est susceptible d'apporter un certain degré de protection à ces enfants infectés par le VIH.

Les études menées à Kigali n'étaient pas conçues pour rechercher les problèmes d'excédent de mortalité évoqués avec les VAR à titre élevé [48, 57, 58]. Le suivi à long terme aurait été intéressant de ce point de vue mais aussi parce que la durée de vie des anticorps anti-rougeoleux et sa signification en termes d'efficacité clinique deux ans ou plus après la vaccination sont encore peu connues chez l'adulte infecté par le VIH [59-61] et pas du tout chez l'enfant infecté. À Kigali et à Kinshasa, les événements politiques ont brutalement interrompu les études en cours.

La VAR précoce apparaît souhaitable et réalisable en Afrique chez l'enfant infecté par le VIH. Les recommandations de l'OMS en la matière s'avèrent donc légitimes. Mais l'abandon des VAR à titre élevé dans le cadre du PEV va nécessiter de rechercher rapidement des stratégies de remplacement, en particulier avec la vaccination à deux doses, car les couches de la population les plus frappées par l'épidémie d'infection par le VIH sont également celles où la rougeole précoce est un réel problème de santé publique [43, 62, 63].

Autres vaccinations de routine et infection pédiatrique par le VIH

La diphtérie, le tétanos et la coqueluche sont des maladies cibles du PEV dont la protection est habituellement assurée à l'aide d'un vaccin combiné DTC administré en trois injections à un mois d'intervalle à partir de six semaines de vie avec un rappel au quinzième mois. Les anatoxines diphtérique et tétanique sont réputées pour leur innocuité, de sorte que c'est au vaccin anti-coquelucheux, vaccin à germes entiers inactivés, incorporé au DTC que l'on attribue en général les effets secondaires mineurs fré-

quemment observés ainsi que les complications assez rares telles que les convulsions et les encéphalites [15, 33]. Aucune étude de cas n'a spécifiquement incriminé l'infection pédiatrique par le VIH comme un facteur favorisant ou un facteur causal de complication de la vaccination par le DTC [5]. Ainsi, la recommandation de l'OMS est en faveur du calendrier vaccinal du PEV pour tous les enfants indépendamment de l'infection par le VIH [18]. Lorsque ces recommandations ont été formulées (tableau 1), on ne connaissait pas avec précision la fréquence des effets secondaires mineurs consécutifs à l'administration du vaccin DTC chez les enfants nés de mère infectée par le VIH, qu'ils soient eux-mêmes infectés ou non. On ne disposait pas non plus de données d'immunogénicité dans ce contexte.

L'étude de cohorte menée à Kigali a constitué une occasion d'étudier les effets secondaires de l'administration du vaccin DTC dans le cadre du PEV ainsi que l'immunogénicité. Le vaccin DTC (DTPer Anatoxal®, Berne, Suisse) était fourni par le PEV rwandais. Une visite à domicile était effectuée quarante-huit à soixante-douze heures après chacune des quatre injections de vaccin DTC, à la recherche d'effets secondaires mineurs déclarés par la mère (fièvre, vomissements, cris aigus, hypotonie, perte de connaissance, convulsions) et/ou constatées à l'examen clinique (réaction locale, température corporelle élevée, état léthargique, irritabilité). La réponse sérologique à l'anatoxine tétanique contenue dans le vaccin DTC a été appréciée sur les échantillons de sérum prélevés aux sixième, douzième et dix-huitième mois de vie de l'enfant à l'aide du Vacci-test T Pasteur®, test rapide d'hémagglutination passive [64] donnant des résultats en trois classes.

Aucun cas de maladie cible n'a été observé dans la cohorte au cours des deux premières années de suivi. Aucun problème de santé majeur pouvant être attribué aux vaccins n'a été mis en évidence. La fréquence des effets secondaires mineurs notifiés par la mère était élevée. Ainsi, après la première injection (DTC-1), 62 % des mères ont déclaré que leur enfant avait eu de la fièvre, 40 % une réaction locale et 18 % une période léthargique. Les enfants classés ultérieurement comme infectés (groupe 1) avaient toujours plus de symptômes que les autres après avoir reçu DTC-1 : $p = 0,07$ pour les réactions locales, $p = 0,02$

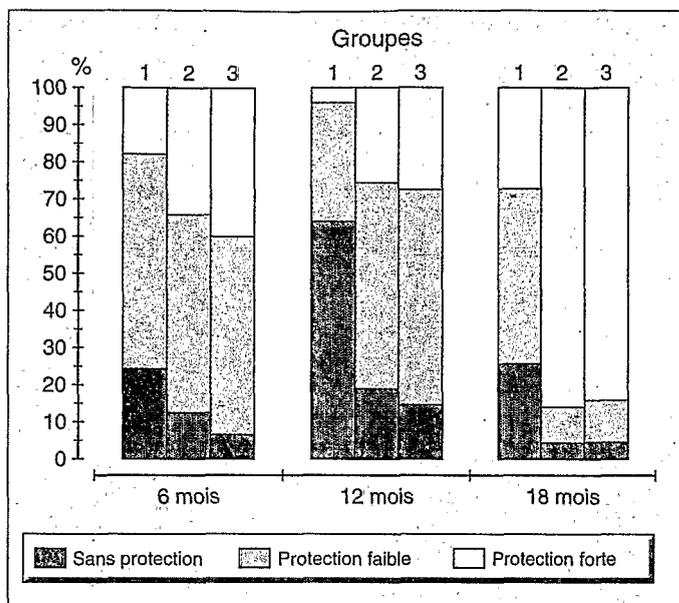


Figure 2. Distribution de fréquences des réponses au Vaccitest T® à l'âge de 6, 12 et 18 mois chez des enfants vaccinés à la naissance et infectés par le VIH (groupe 1), chez des enfants non infectés nés de mère séropositive (groupe 2) et chez des enfants non infectés nés de mère séronégative (groupe 3) - Kigali (Rwanda), 1988-1990.

Figure 2. Frequency distribution of responses to Vaccitest T® administered at the age of 6, 12 and 18 months to HIV-1 infected children (group 1), to uninfected children born to seropositive mothers (group 2) and to uninfected children born to seronegative mothers (group 3) - Kigali (Rwanda), 1988-1990.

pour la fièvre et $p = 0,006$ pour l'aspect léthargique. Les symptômes étaient notés avec les mêmes fréquences après DTC-2 et DTC-3 qu'après DTC-1, mais la différence entre les groupes était moins nette : pour DTC-2, seule la fièvre était plus fréquemment retrouvée dans le groupe 1 (75 %, et 59 % pour l'ensemble de la cohorte ; $p = 0,03$) ; pour DTC-3, aucune différence ne pouvait être mise en évidence entre les trois groupes. En ce qui concerne les données de l'examen clinique effectué quarante-huit à soixante-douze heures après chaque injection, la fièvre, définie par la mesure d'une température corporelle supérieure à $38,5^{\circ}\text{C}$ n'était retrouvée que dans 3,2 % des cas après DTC-1, 2,5 % après DTC-2 et 2,6 % après DTC-3. Aucune différence ne pouvait être mise en évidence entre les trois groupes. La protection conférée par l'anatoxine tétanique contenue dans le vaccin DTC a tout d'abord été appréciée à l'âge de 6 mois, soit dix semaines environ après la troisième injection du vaccin (figure 2). Sur les 290 enfants complètement vaccinés pour lesquels le Vaccitest® a été réalisé à cet âge, l'absence de protection a été constatée dans 10,3 % des cas et une protection faible dans 54,8 %. Une différence statistiquement significative ($p = 0,015$) a été observée entre les trois groupes, essentiellement due à une plus grande fréquence de l'absence totale de protection dans le groupe 1 : 24,2 % ($n = 33$) contre

11,6 % dans le groupe 2 ($n = 112$) et 6,2 % dans le groupe 3 ($n = 145$). Six mois plus tard, l'absence de protection était globalement plus fréquente qu'à l'âge de 6 mois : 21,8 % ($n = 312$), alors que la protection faible était toujours retrouvée dans 54 % des cas. Mais la différence entre les groupes était encore plus nette ($p = 0,0001$) : 64,5 % des 31 enfants infectés n'étaient pas protégés et 32,3 % étaient faiblement protégés alors que ces proportions étaient respectivement de 19 % et 55 % dans le groupe 2 ($n = 126$) et 15,5 % et 57 % dans le groupe 3 ($n = 155$). Enfin, à l'âge de 18 mois, c'est-à-dire trois mois après l'injection de rappel, l'absence de protection était beaucoup plus rare, 4,8 % ($n = 251$), de même que la faible protection : 15,1 %. Cependant, les différences restaient importantes entre les trois groupes ($p = 0,0001$) : 26,3 % des 19 enfants infectés n'étaient pas protégés et 47,4 % étaient faiblement protégés alors que ces proportions étaient respectivement de 3 et 11,5 % dans le groupe 2 ($n = 103$) et de 3 et 13 % dans le groupe 3 ($n = 129$) (figure 2).

L'incidence de la diphtérie ou de la coqueluche est normalement très faible dans un groupe vacciné. Le maintien à un taux très faible au Rwanda de l'incidence de ces deux maladies d'après le système national de surveillance des maladies cibles du PEV est probablement un bien meilleur argument d'appréciation du rôle limité de l'infec-

tion pédiatrique par le VIH sur leur profil épidémiologique que l'absence de cas observés dans notre cohorte. On a, par ailleurs, montré aux États-Unis que, chez des adultes infectés par le VIH et souffrant de symptômes respiratoires, l'isolement de *Bordetella pertussis* était exceptionnel [65]. Il n'existe pas encore à notre connaissance d'études publiées sur la réponse sérologique au vaccin anti-coquelucheux chez des enfants infectés par le VIH. La réponse au vaccin antidiphtérique a été étudiée à Kinshasa, Zaïre [28]. Des titres protecteurs d'anticorps n'ont été observés à l'âge de 9 mois que chez 71 % des enfants infectés contre 98 % dans les deux autres groupes de comparaison, et la moyenne géométrique du taux d'anticorps était quatre à cinq fois plus faible. La réponse au vaccin anti-tétanique, dépendante des lymphocytes T, est apparue de qualité médiocre à Kigali chez l'enfant infecté par le VIH, malgré une primo-vaccination en trois doses et une injection de rappel. Des résultats plus homogènes ont été obtenus à Kinshasa [28], avec 95 % des enfants protégés à l'âge de 9 mois, qu'ils soient infectés ou non. Une tendance à une moins bonne protection des enfants infectés a, quant à elle, été observée en Italie [66]. Des résultats du même ordre ont été obtenus chez les adultes infectés par le VIH : ceux qui présentent une immunodéficience profonde répondent mal au vaccin [67, 68]. Il faut cependant signaler que, dans ces études, c'est l'effet du rappel qui était généralement apprécié. On peut donc concevoir que des injections ultérieures de rappel au cours de l'enfance aboutiraient au même résultat chez l'enfant infecté par le VIH.

C'est dans l'évaluation des effets secondaires consécutifs à l'administration du vaccin DTC que de nouvelles informations ont été obtenues au cours des sept dernières années. Les échantillons des études de cohorte sont en général de taille insuffisante pour mesurer l'incidence des effets secondaires les plus graves, la méthodologie cas/témoins étant appropriée pour l'étude des facteurs de risque de phénomènes comme les encéphalopathies [69]. À Kigali, des convulsions n'ont été notées que dans trois cas et seulement après la troisième injection de vaccin. Aucun de ces enfants n'était infecté par le VIH. On sait, de toute façon, que ce risque est globalement très faible, de 1/1 000 [15, 33] à 6/1 000 [70], et qu'il semble directement en rap-

port avec les antécédents personnels et familiaux de convulsions [70, 71]. Le fait que, indépendamment de l'infection par le VIH, 37 % des enfants de la cohorte de Kigali aient présenté au moins une fois une réaction locale et 60 % un épisode fébrile d'après l'interrogatoire de la mère est en soi important mais pas du tout surprenant ; il s'agit là, en effet, de données d'incidence en accord avec celles déjà publiées et relatant des études menées au Royaume-Uni [72] ou aux États-Unis [73, 74]. Des données comparables à celles provenant de Kigali ont été obtenues à la même époque à Kinshasa avec, en particulier, une incidence plus élevée de la fièvre chez les enfants infectés après DTC-1 (58 % contre 37 et 42 dans deux groupes de comparaison) [28]. L'incidence de la fièvre élevée constatée par l'enquêtrice était faible, inférieure à 3 % dans notre étude, donc très différente de celle de la perception de fièvre d'après la mère [33]. La plus grande fréquence des effets secondaires après les premières doses de DTC chez l'enfant infecté par le VIH observée dans les études africaines reste donc dans la gamme des valeurs acceptables, d'autant que la différence entre les trois groupes disparaît dès la troisième dose.

Le vaccin anti-poliomyélique habituellement utilisé dans le cadre du PEV est le vaccin à virus vivant atténué administré par voie orale selon le même calendrier que le vaccin DTC avec une dose additionnelle dès la naissance. Dans un contexte d'immunodéficience congénitale ou acquise, le risque de poliomyélite paralytique postvaccinale pourrait atteindre 1 % [15], alors que le risque de base est estimé à un cas par million de sujets vaccinés [33]. Il existerait également un risque accru de paralysie dans l'entourage des cas souffrant d'immunodéficience. En effet, ceux-ci excrètent en grande quantité du virus vaccinal et le risque de paralysie devient important si l'entourage n'est pas vacciné et souffre également d'immunodéficience. Bien que les études rétrospectives n'aient pas identifié l'infection pédiatrique par le VIH comme cause de poliomyélite paralytique postvaccinale [16], l'utilisation du vaccin oral est déconseillée dans les pays industrialisés eu égard au faible risque de poliomyélite causée par le virus sauvage (tableau 1). Un seul cas probable de poliomyélite postvaccinale chez un enfant infecté par le VIH a été décrit en Roumanie [75]. La paralysie a été diagnostiquée à l'âge de 26 mois, soit près

d'un an après l'administration du rappel, mais alors qu'une campagne de vaccination de masse par le vaccin oral avait lieu dans la région. Le risque d'infection naturelle reste encore particulièrement élevé dans les PED et probablement encore très supérieur au risque de paralysie postvaccinale, ce qui justifie pleinement l'utilisation du vaccin oral dans ce contexte. Nous ne disposons, à Kigali, d'aucune donnée sérologique sur la réponse au vaccin anti-poliomyélique administré par voie orale. L'étude de Kinshasa a, quant à elle, montré que la proportion d'enfants protégés était toujours supérieure à 95 % chez les enfants infectés par le VIH, mais que la moyenne géométrique du taux d'anticorps contre les poliovirus de type 1, 2 et 3 était toujours significativement plus basse dans ce groupe par rapport aux groupes de comparaison [28]. Deux études d'immunogénicité chez les sujets infectés par le VIH ont été réalisées avec un vaccin anti-poliomyélique injectable, c'est-à-dire à virus inactivé, l'une chez l'enfant [66, 76] et l'autre chez l'adulte [77]. Elles ont conclu que la réponse au vaccin n'était altérée que lorsque l'immunodéficience était profonde. Il n'y a donc aucune raison de penser que les recommandations de l'OMS [18] doivent être rediscutées à l'heure actuelle. On doit cependant recommander l'intensification des efforts de surveillance car toute éclosion de cas devrait déclencher une recherche approfondie [75, 78].

Conclusion

Les succès obtenus par le PEV dans les PED peuvent actuellement être considérés comme exemplaires. Un des défis posés aujourd'hui au PEV est le suivant : quel peut être l'impact d'autres problèmes de santé de l'enfant sur le contrôle des maladies à prévention vaccinale ? Comme nous l'avons confirmé dans cette synthèse, l'infection pédiatrique par VIH ne peut pas être considérée comme un frein à l'extension du PEV, en particulier en Afrique. Les recommandations déjà anciennes de l'OMS en la matière [18, 19] ne nécessitent aucune révision au vu des observations les plus récentes, et le dépistage systématique et préalable de l'infection pédiatrique par le VIH avant la vaccination n'aurait aucun sens

du point de vue de la santé publique. Quant à l'efficacité clinique des vaccins chez les enfants infectés par le VIH, c'est la surveillance épidémiologique de routine du PEV qui permettra au mieux de l'apprécier dans les populations où ce problème de santé publique existe, sous réserve que l'on dispose d'éléments d'information sur le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH de tout ou partie des cas de maladies cibles, ce qui n'est pas, en général, le cas à l'heure actuelle.

Nous n'avons pas abordé de façon spécifique la vaccination de l'adulte, bien que certains des problèmes évoqués précédemment aient été étudiés chez eux, en particulier en ce qui concerne le VAR [79], le vaccin anti-tétanique [67, 68] et le vaccin anti-poliomyélique injectable à virus vivant inactivé [77]. Le vaccin contre l'hépatite B a fait l'objet de quelques études chez l'adulte [80-82] et chez l'enfant [83], concluant à une réponse plus faible et moins durable dès sujets infectés par le VIH et posant donc le problème du protocole d'administration de ce vaccin à ce groupe. Le vaccin anti-grippal a également été étudié chez l'adulte [68, 84] et chez l'enfant [85], donnant un degré relatif de protection, les moins bons résultats étant obtenus chez les sujets présentant une immunodéficience sévère ou des symptômes. En ce qui concerne le vaccin anti-pneumococcique [68, 86, 87], la réponse, dépendante des lymphocytes T, est généralement bonne, ce qui est tout particulièrement important chez l'adulte. Quant au vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* qui pourrait être donné à des enfants, il n'a, jusqu'à présent, été testé que chez des adultes infectés par le VIH [88]. Une étude était en cours chez des enfants au Rwanda mais a été brutalement interrompue par la guerre civile en avril 1994.

Une question ne manquera de toute façon pas de se poser dans le futur : comment développer et rendre utilisables, peut-être dans le cadre du PEV, les vaccins anti-VIH, en particulier les vaccins prophylactiques de l'infection de l'adulte et ceux destinés à interrompre la transmission mère-enfant ? ■

Résumé

Cinq questions ont été formulées dès 1986 en ce qui concerne la vaccination de routine des nourrissons infectés par le VIH :

– les vaccins les protègent-ils tant du point de vue de l'immunogénicité que de l'efficacité clinique ?

– leur administration est-elle accompagnée d'un risque élevé d'effets secondaires, tout particulièrement avec les vaccins vivants atténués ?

– la stimulation par les antigènes vaccinaux est-elle dangereuse pour l'évolution de l'infection pédiatrique par le VIH ?

– quelles sont les particularités cliniques et épidémiologiques des maladies à prévention vaccinale chez les enfants infectés par le VIH ?

– quel est le risque de contamination nosocomiale par le VIH en rapport avec les activités de vaccination ?

C'est sur la base des meilleures informations disponibles que l'OMS a formulé des recommandations dès 1987, complétées en 1989 et qui sont globalement en accord avec celles faites aux États-Unis et en France à la même période.

Cet article propose une actualisation des connaissances en traitant en priorité de la vaccination de routine de l'enfant dans le contexte de l'infection par le VIH et tout particulièrement dans les pays en développement. Il aborde successivement la vaccination par le BCG, la vaccination anti-rougeoleuse et la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Pour chacun de ces vaccins, des travaux menés par les auteurs à Kigali, la capitale du Rwanda, servent d'illustration. Un bref aperçu des problèmes posés par les vaccins donnés aux adultes vient en conclusion. L'infection pédiatrique par le VIH ne peut pas être considérée comme un frein à l'extension du PEV. Les recommandations de l'OMS ne nécessitent aucune révision au vu des observations accumulées depuis sept ans, en particulier en Afrique.

Références

1. Piot P, Kapita BM, Were JBO, Laga M, Colebunders RL. AIDS in Africa: the first decade and challenges for the 1990s. *AIDS* 1991 ; 5 : S1-5.
2. Chin J. Current and future dimensions of the HIV/AIDS pandemic in women and children. *Lancet* 1990 ; 336 : 221-4.
3. Le Groupe international de travail sur la transmission mère-enfant du VIH. Estimation du taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant. Rapport de deux ateliers de travail sur les problèmes méthodologiques et les estimations actuelles. Gand, Belgique, 17-20 février 1992 et 3-5 septembre 1993. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 73-86.
4. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1988 ; 7 : 588-95.
5. Von Reyn CF, Clemens CJ, Mann JM. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. *Lancet* 1987 ; ii : 669-72.
6. Bricaire F, Brousse G, Gentilini M. Vaccinations chez les sujets infectés par le VIH. Plusieurs paramètres doivent moduler les consignes habituelles. *Rev Prat* 1992 ; 6 : 795-7.
7. WHO. Expanded Programme on Immunization. Joint WHO/UNICEF statement on immunization and AIDS. The risk of transmitting HIV infection through immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987 ; 62 : 53-4.
8. OMS. *L'infection à VIH/Sida n'arrête pas la campagne mondiale de vaccination*. Genève : OMS, 1993 ; 4 p ; vol EPI mise à jour n° 24.
9. Parent du Chatelet I, Drucker J. Compte rendu du IVe séminaire international sur les vaccinations en Afrique. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 244.
10. CDC. Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR* 1986 ; 35 : 595-606.
11. Onorato IM, Orenstein WA, Hinman AR, Rogers MF, Koplan JP. Immunization of asymptomatic HIV-infected children with measles vaccine: assessment of risks and benefits. *Med Decis Making* 1989 ; 9 : 76-83.
12. Onorato IM, Jones TS, Orenstein WA. Immunising children infected with HIV [letter]. *Lancet* 1988 ; i : 354-5.
13. Halsey NA, Henderson DA. HIV infection and immunization against other agents [editorial]. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 683-5.
14. Redfield RR, Wright DC, James WD, Jones TS, Brown C, Burke DS. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 673-6.
15. Halsey NA, Stetler HC. Adverse reactions associated with vaccines administered in Expanded Program on Immunization projects. In: Halsey N, de Quadros C, eds. *Recent advances in immunization*. Washington : Pan American Health Organization, 1983 : 90-102.
16. McLaughlin M, Thomas P, Onorato I, et al. Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children: a retrospective survey. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 229-33.
17. Clemens CJ, Von Reyn CF, Mann JM. HIV infection and routine childhood immunization: a review. *Bull WHO* 1987 ; 65 : 905-11.
18. WHO. Special programme on AIDS and expanded programme on immunization, joint statement. Consultation on HIV and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987 ; 62 : 297-9.
19. WHO. Global programme on AIDS and expanded programme on immunization. Joint WHO/Unicef statement on early immunization for HIV-infected children. *Wkly Epidemiol Rec* 1989 ; 64 : 48-9.
20. CDCP. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993 ; 42 : 1-18.
21. Bégue P, Bouvet E, Vildé JL et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Vaccination des enfants nés de mère VIH séropositive. *Bull Épidémiol Hebd* 1990 ; 23 : 101.
22. Lepage P, Van de Perre P, Msellati P, et al. Mother-to-child transmission and its determinants. A cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Epidemiol* 1993 ; 137 : 589-99.
23. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM. Tuberculosis and HIV infection in sub-saharan Africa. *JAMA* 1992 ; 268 : 1581-7.
24. Braun MM, Cauthen G. Relationship of the human immunodeficiency virus epidemic to pediatric tuberculosis and Bacillus Calmette-Guérin immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 220-7.
25. Msellati P, Dabis F, Lepage P, Hitimana DG, Van Goethem C, Van de Perre P. BCG vaccination and pediatric HIV infection - Rwanda, 1988-1990. *MMWR* 1991 ; 40 : 833-6.
26. Lallemand-Lecœur S, Lallemand M, Cheyner D, Nzingoula S, Drucker J, Larouze B. Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991 ; 5 : 195-9.
27. Colebunders RL, Izaley L, Musampu M, Pauwells P, Francis H, Ryder R. BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection [letter]. *JAMA* 1988 ; 259 : 352.
28. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 697-702.
29. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G, François A, Cornu G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 1268-9.
30. Smith E, Thybo E, Bennedsen J. Infection with *Mycobacterium bovis* in a patient with AIDS: a late complication of BCG vaccination. *Scand J Infect Dis* 1992 ; 24 : 109-10.
31. Bregere P. Vaccination BCG et SIDA. *Bull Union Int Tuberc Mal Respir* 1988 ; 63 : 43-4.
32. Weltman AC, Rose DN. The safety of Bacille Calmette-Guérin vaccination in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1993 ; 7 : 149-57.
33. Galazka AM, Laver BA, Henderson RH, Keja J. Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization. *Bull WHO* 1984 ; 62 : 357-66.
34. Pedersen FK, Engbaek HC, Hertz H, Vergmann B. Fatal BCG infection in an immunocompetent girl. *Acta Paediatr Scand* 1978 ; 67 : 519-23.
35. Tardieu M, Truffot-Pernot C, Carrière JP, Dupic Y, Landrieu P. Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet* 1988 ; i : 440-1.
36. Morrison WL, Webb WJS, Aldred J, Rubenstein D. Meningitis after BCG vaccination [letter]. *Lancet* 1988 ; 654-5.

37. WHO. Expanded programme on immunization. Biologicals unit. BCG-associated lymphadenitis in infants. *Wkly Epidemiol Rec* 1989 ; 64 : 231-2.
38. Okwera A, Eriki PP, Guay LA, Ball P, Daniel TM. Tuberculin reactions in apparently healthy HIV-seropositive and HIV-seronegative women - Uganda. *MMWR* 1990 ; 39 : 638-46.
39. Athale UH, Luo-Mutti C, Chintu C. How safe is BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers? [letter]. *Lancet* 1992 ; 340 : 434-5.
40. Green SDR, Nganga A, Cutting WAM, Davies AG. BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers [letter]. *Lancet* 1992 ; 340 : 799.
41. Lepage P, Van de Perre P, Msellati P, Dabis F. BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers [letter]. *Lancet* 1992 ; 3, 40 : 799-800.
42. Matondo P. BCG vaccination in children born to HIV-positive mothers [letter]. *Lancet* 1992 ; 340 : 800.
43. Cutts FT, Dabis F. Contrôle de la rougeole dans les pays en développement. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 163-71.
44. CDC. Measles in HIV-infected children, United States. *MMWR* 1988 ; 37 : 183-6.
45. Markowitz LE, Chandler FW, Roldan EO, et al. Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J Infect Dis* 1989 ; 158 : 480-3.
46. Sension MG, Quinn TC, Markowitz LE, et al. Measles in hospitalized African children with human immunodeficiency virus. *Am J Dis Child* 1988 ; 142 : 1271-2.
47. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989 ; 261 : 2512-6.
48. WHO. Expanded programme on immunization safety of high titer measles vaccine. *Wkly Epidem Rec* 1992 ; 67 : 357-61.
49. Lepage P, Dabis F, Msellati P, et al. Safety and immunogenicity of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in children with HIV-1 infection. A cohort study in Kigali, Rwanda. *Am J Dis Child* 1992 ; 146 : 550-5.
50. Embree JE, Datta P, Stackiw W, et al. Increased risk of early measles in infants of human immunodeficiency virus type 1 seropositive mothers. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 262-7.
51. Cutts FT, Mandala K, St Louis M, et al. Immunogenicity of high-titer Edmonston-Zagreb measles vaccine in human immunodeficiency virus-infected children in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 1418-21.
52. Aaby P, Jensen TG, Lyngbeck Hansen H, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in Guinea-Bissau: protective efficacy. *Lancet* 1988 ; ii : 809-11.
53. Whittle H, Hanlon P, O'Neill K, et al. Trial of high-dose Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet* 1988 ; ii : 811-4.
54. Oxtoby MJ, Mvula M, Ryder R, Baende E, Nsa W, Onorato I. Measles and measles immunization in African children with human immunodeficiency virus. 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Los Angeles, California, USA, 1988. (abstr. 1353)
55. Breña AE, Cooper ER, Cabral HJ, Pelton SI. Antibody response to measles and rubella vaccine by children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6 : 1125-9.
56. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, Bellini WJ, Timmons CF, Siegel JD. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *J Infect Dis* 1993 ; 16 : 654-60.
57. Halsey NA. Increased mortality after high titer measles vaccines: too much of a good thing. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 462-5.
58. Lisse IM, Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Andersen H. Long term impact of high titer Edmonston-Zagreb measles vaccine on T lymphocyte subsets. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 109-12.
59. Glaser JB, Greifinger R. Measles antibody status of HIV-infected prison inmates [letter]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991 ; 4 : 540-6.
60. Sha BE, Harris AA, Benson CA, et al. Prevalence of measles antibodies in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected adults. *J Infect Dis* 1991 ; 164 : 973-5.
61. Glaser JB, Greifinger R. Measles antibodies in human immunodeficiency virus-infected adults [letter]. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 589.
62. Cutts FT. Measles control in young infants: where do we go from here? *Lancet* 1993 ; 341 : 290-1.
63. Rosenthal SR, Clements CJ. Two-dose measles vaccination schedules. *Bull WHO* 1993 ; 71 : 421-8.
64. Saliou P, Le Guellec A, Relyveld E. Évaluation d'une technique d'hémagglutination passive pour le dosage rapide des anticorps tétaniques. *Med Armées* 1987 ; 5 : 595-7.
65. Cohn SE, Knorr KL, Gilligan PH, Smiley ML, Weber DJ. Pertussis is rare in Human Immunodeficiency Virus disease. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 411-3.
66. Barbi M, Biffi MR, Binda S, et al. Immunization in children with HIV seropositivity at birth: antibody response to polio vaccine and tetanus toxoid. *AIDS* 1992 ; 6 : 1465-9.
67. Opravil M, Fierz W, Matter L, Blaser J, Lüthy R. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 84 : 185-9.
68. Kroon FP, Van Dissel JT, De Jong JC, Van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994 ; 8 : 469-76.
69. Duclos P. Surveillance des effets secondaires de la vaccination. *Cahiers Santé* 1994 ; 4 : 215-20.
70. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1990 ; 263 : 1641-5.
71. Stetler HC, Orenstein WA, Bart KJ, Brink EW, Brennan JP, Hinman AR. History of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 175-9.
72. Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G. Symptoms after primary immunization with DTP and with DT vaccine. *Lancet* 1984 ; ii : 146-9.
73. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981 ; 68 : 650-60.
74. Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak SGF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics* 1990 ; 85 : 294-302.
75. Ion-Nedelcu N, Dobrescu A, Strebil P, Suter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and HIV infection [letter]. *Lancet* 1994 ; 343 : 51-2.
76. Barbi M, Bardare M, Luraschi C, Zehender G, Clerici Schoeller M, Ferraris G. Antibody response to inactivated polio vaccine (E-IPV) in children born to HIV positive mothers. *Eur J Epidemiol* 1992 ; 8 : 211-6.
77. Vardinon N, Handsher R, Burke M, Zacut V, Yust I. Poliovirus vaccination responses in HIV-infected patients: correlation with T4 cell counts. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 238-41.
78. Kim-Farley RJ, Merson MH, Tulloch JL. Childhood immunizations [letter]. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1420-1.
79. Sprauer MA, Markowitz LE, Nicholson JKE, et al. Response of human immunodeficiency virus-infected adults to measles-rubella vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6 : 1013-6.
80. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992 ; 14 : 27-30.
81. Keet IPM, Van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV positive homosexual men. *AIDS* 1992 ; 6 : 509-10.
82. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994 ; 8 : 558-9.
83. Zuin G, Principi N, Tornaghi R, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine* 1992 ; 10 : 857-60.
84. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 1989 ; 262 : 779-83.
85. Chadwick EG, Chang G, Decker MD, Yogev R, Dimichele D, Edwards KM. Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis* 1994 ; 13 : 206-11.
86. Klein RS, Selwyn PA, Maude D, Pollard C, Freeman K, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989 ; 160 : 826-31.
87. Rodriguez-Barradas MC, Musher DM, Lahart C, et al. Antibody to capsular polysaccharides of streptococcus pneumoniae after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1991 ; 165 : 553-6.
88. Steinhoff MC, Auerbach BS, Nelson KE, et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b vaccines in men with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1837-42.

Remerciements

Cet article est dédié aux médecins, infirmières et assistantes sociales qui ont travaillé au côté des auteurs à Kigali depuis 1988 et qui, aujourd'hui, sont morts ou souffrent de la terrible guerre civile qui ravage leur pays, le Rwanda.

Le programme de recherche mené à Kigali, et dont certains aspects sont présentés dans cet article, a été soutenu par l'*Aids Task Force* de la Commission des Communautés européennes, l'Agence nationale de recherches sur le Sida (France), les ministères français et belge de la Coopération, l'OMS et l'Unicef.

Nos remerciements vont également à Hugues Bogaerts (*SmithKline, Beecham Biologicals*), Chantal Etchevenaux, Michel Piollet, Edgard Relyveld et Pierre Saliou (*Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins*).