



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



VACCINATION

Les vaccins dans la prévention des infections associées aux soins



Vaccines against healthcare-associated infections

A. Gagneux-Brunon ^{a,b,c}, F. Lucht ^{a,b,c}, O. Launay ^{d,e},
P. Berthelot ^{c,f}, E. Botelho-Nevers ^{a,*,b,c}

^a Service d'infectiologie, CHU de Saint-Étienne, avenue Albert-Raimond, 42055 Saint-Étienne, France

^b Inserm, axe vaccinologie, centre d'investigation clinique 1408, 42055 Saint-Étienne, France

^c EA 3064, groupe immunité des muqueuses et agents pathogènes (GIMAP), université de Saint-Étienne, COMUE université de Lyon, 42270 Saint-Étienne, France

^d CIC 1417 Inserm, service de maladies infectieuses, Cochin-Pasteur, Cochin Broca Hôtel-Dieu, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75014 Paris, France

^e Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, 75014 Paris, France

^f Unité d'hygiène hospitalière, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

MOTS CLÉS

Vaccins ;
Infections associées aux
soins ;
Prévention ;
Immunisation ;
Staphylococcus aureus ;
Clostridium difficile ;
Immunité de groupe ;
Colonisation

Résumé Les infections associées aux soins (IAS) constituent un véritable problème de santé publique. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* sont les plus souvent à l'origine des IAS. L'antibiorésistance fréquente complique encore la prise en charge et des impasses thérapeutiques existent à présent. Les mesures d'hygiène hospitalière bien qu'essentielles sont insuffisantes pour diminuer drastiquement les IAS. Ainsi, des stratégies alternatives à l'antibiothérapie s'avèrent nécessaires pour prévenir et traiter les IAS. Parmi celles-ci, la vaccination et l'immunisation passive sont probablement les plus prometteuses. Nous avons fait une mise au point sur les vaccins disponibles et en développement clinique pour lutter contre les IAS, chez les patients à risque d'IAS et les soignants. L'intérêt de la vaccination grippale et rotavirus chez les patients pour prévenir ces IAS virales a été examiné. Le développement d'un vaccin anti-*S. aureus*, déjà émaillé de 2 échecs est complexe. Toutefois, ces échecs ont permis d'améliorer les connaissances sur l'immunité anti-*S. aureus*. La mise à disposition d'un vaccin préventif anti-*C. difficile* semble plus proche. Pour les autres bactéries gram négatif responsables d'IAS, le développement est moins avancé. La vaccination des patients à risques d'IAS pose également des problèmes de réponse vaccinale qu'il faudra résoudre pour utiliser cette stratégie. Ainsi, la vaccination des soignants, de par l'effet de groupe permet également de prévenir les IAS. Nous faisons ici le point sur l'intérêt de la vaccination des soignants contre la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elisabeth.botelho-nevers@chu-st-etienne.fr (E. Botelho-Nevers).

rougeole, la coqueluche, la grippe, la varicelle, l'hépatite B pour réduire les IAS avec des vaccins déjà disponibles.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Vaccine;
Healthcare-associated
infections;
Prevention;
Immunization;
Staphylococcus aureus;
Clostridium difficile;
Herd immunity;
Colonization

Summary The burden of healthcare-associated infections (HAIs) is global and major. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* are the most frequent associated pathogens. Infection control measures are crucial but not sufficient to stem the burden of HAIs. Due to antimicrobial resistance, lack of therapeutic options for treatment of totally-drug resistant organism is also observed. Therefore, alternative strategies to antimicrobial drugs are urgently needed to prevent and treat HAI. Among these strategies, vaccines and passive immunization are probably one of the most attractive. In this review, we will discuss licensed and non-licensed vaccines for HAIs at-risk patients and HCWs to prevent HAI. The benefit of Influenza and rotavirus vaccines in patients to prevent these viral IAS is reviewed. The development of an *S. aureus* vaccine, previously associated to failures, seem to be complicated. These failures allow however a better knowledge of *S. aureus* immunity. For *C. difficile*, the goal of obtaining a preventive vaccine seems to be near. Development of vaccines to prevent gram negative bacteria involved in IAS remain challenging and confined in early phases of development. Vaccination of at risk patients is however challenging due to the poor immune response to vaccines usually obtained. Therefore, immunization of healthcare workers (HCWs) is crucial to prevent IAS as it is associated to herd immunity. We also review here the benefit of HCWs immunization against measles, pertussis, influenza, varicella and hepatitis B to prevent HAIs.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les infections associées aux soins (IAS) constituent un problème universel [1–3] et entraînent des surcoûts majeurs dans la prise en charge des patients [4,5]. En dépit de nombreuses stratégies de prévention, leur prévalence demeure élevée entre 4 et 9 % [1–3]. En France, la prévalence des IAS était estimée à 5,1 % en 2012 lors de la dernière enquête nationale de prévalence de 2012 s'appuyant sur les données de près de 300 000 patients. Les infections urinaires, les ISO, les infections respiratoires et les bactériémies sont les principaux sites d'IAS, en France [1]. Les infections respiratoires, les infections du site opératoire (ISO) et les colites sont les sites majeurs d'IAS aux États-Unis.

La répartition des agents infectieux responsables d'IAS varie en fonction des zones géographiques. En France, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les bactéries les plus fréquemment isolées chez les patients développant une IAS. Aux États-Unis, *Clostridium difficile* est responsable de 12,1 % des IAS [3]. En Asie, la plupart des IAS sont dues à *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp et *Acinetobacter baumannii* [6]. Les précautions d'hygiène sont le premier rempart pour prévenir les IAS et ralentir la diffusion des micro-organismes pathogènes. Ces mesures demeurent toutefois insuffisantes pour réduire plus significativement l'incidence des IAS. De plus, les IAS sont fréquemment associées à des bactéries multirésistantes ou hautement résistantes aux antibiotiques (BMR/BHMR) [1,7]. En effet, la plupart des facteurs clés pour le développement des BMR se concentrent en milieu de soins : vulnérabilité des patients (immunodépression, âge avancé), présence de dispositifs invasifs (cathéters, sondes urinaires...) et utilisation importante d'antibiotiques à large spectre. La prise en charge des IAS dues à des BMR ou BHMR est complexe à l'ère de l'antibiorésistance [8]. Les limites de l'utilisation

des antibiotiques pour traiter les infections à BMR sont atteintes et des décès directement liés à l'absence de thérapeutique antibiotique efficace sont décrits [9].

Globalement, la mortalité associée aux infections liées aux BMR et BHMR (liée à la fois aux difficultés de traitement antibiotique mais aussi aux comorbidités des patients) a été estimée jusqu'à 12 500 en France [10], 23 000 décès par an aux États-Unis [8]. Parallèlement, le développement de nouveaux antibiotiques est aujourd'hui limité [11]. Ainsi, des stratégies alternatives s'avèrent nécessaires pour prévenir et traiter les IAS.

Parmi ces stratégies, la vaccination et l'immunisation passive sont probablement les plus prometteuses pour réduire l'incidence des infections bactériennes et par conséquent la consommation d'antibiotiques [11]. De plus, les vaccins pourraient constituer un moyen de combattre la résistance aux antibiotiques comme cela été observé depuis les recommandations et la mise en place de la vaccination généralisée contre le pneumocoque [12]. Depuis plus d'une décennie, les approches immunologiques pour réduire les IAS sont envisagées [13]. Toutefois, le développement de vaccins contre les IAS a été freiné du fait d'une compréhension limitée des corrélats de protection et le manque de modèles animaux. De plus, les patients à risque d'IAS sont souvent âgés et immunodéprimés, il peut ainsi s'avérer difficile d'atteindre une réponse immune protectrice. Par ailleurs, les agents infectieux responsables d'IAS sont souvent d'origine endogène, provenant de la flore commensale et/ou associés à un portage mais peuvent également avoir une origine exogène, résultant de la transmission croisée en milieu de soins [14–18]. L'utilisation de vaccins pour prévenir les IAS devrait ainsi être envisagée chez les patients pour les protéger d'agents infectieux dont ils sont porteurs. Cette utilisation pourrait aussi être envisagée pour le personnel soignant pour éviter les transmissions croisées. À ce

jour, il n'y a pas de vaccins commercialisés pour la prévention des IAS bactériennes et fongiques. Cependant, certains vaccins déjà disponibles et largement utilisés préviennent les IAS.

Dans cette revue narrative, nous aborderons les vaccins utiles à la prévention des IAS qu'ils soient commercialisés ou en cours d'évaluation en phase clinique :

- à destination des patients ;
- à destination des soignants.

La vaccination des patients à risque pour réduire les IAS

Les sujets à risque d'IAS sont essentiellement les sujets âgés, immunodéprimés, séjournant longtemps à l'hôpital, les patients en secteur de réanimation, les patients porteurs de dispositifs invasifs et/ou les patients de chirurgie. Toutes ces caractéristiques sont souvent associées à une immunité altérée, exposant au risque d'infections prévenues par la vaccination. L'immuno-senescence [19], les traitements immunosuppresseurs reçus, la dénutrition, les altérations des barrières muqueuses et de la peau, sont associés à une réponse altérée à la vaccination [20]. C'est l'une des principales raisons qui poussent à recommander la vaccination des soignants pour entraîner une immunité de groupe (voir ci-dessus). Malgré une réponse à la vaccination souvent altérée chez les patients à risque d'IAS, la réponse sérologique est variable et dépend de plusieurs facteurs [20]. En l'absence de biomarqueurs prédictifs de réponse vaccinale chez un individu donné, la vaccination doit être promue dans ces populations. Une réponse vaccinale même moyenne peut apporter une protection et limiter le risque de complications.

L'utilisation de plus fortes doses de vaccins, de vaccins adjuvantés ou de doses multiples peuvent permettre d'améliorer la réponse aux vaccins dans ces populations comme démontré dans la vaccination contre la grippe [21] et la vaccination contre le VHB [22]. Nous allons décrire ici les vaccins disponibles pour prévenir les IAS à destination des patients et nous décrivons ensuite les vaccins en cours de développement.

Vaccins disponibles

Vaccination saisonnière contre la grippe

Les cas d'infections nosocomiales virales sont moins souvent rapportés que les infections bactériennes, cependant la transmission du virus de la grippe n'est pas exceptionnelle dans les hôpitaux et les établissements de long séjour [21,23]. Il reste important de vacciner les sujets âgés et immunodéprimés, fréquemment hospitalisés ou vivant dans un établissement de soins de longue durée pour éviter les gripes nosocomiales. Malgré une plus faible efficacité dans cette population à risque que chez les individus en bonne santé [21], la vaccination des patients a démontré son efficacité pour réduire les pneumopathies et la mortalité liée à celles-ci et à la grippe tel que décrit dans une méta-analyse récente [24]. La proportion de sujets vaccinés reste cependant plus faible (58 %) qu'attendu dans une étude

française chez des patients âgés admis à l'hôpital [25]. L'effet bénéfique de la vaccination ne semble pas toujours perçu par les sujets à risque et leurs médecins [26]. Si une hospitalisation est rarement planifiée, un séjour en établissement de soins de longue durée peut l'être : dans ce contexte, de notre point de vue, ceci est une raison supplémentaire pour vacciner les patients afin d'éviter la transmission croisée de la grippe, c'est d'ailleurs une indication de la vaccination contre la grippe. Une meilleure connaissance de la couverture vaccinale des patients arrivant dans un établissement pourrait être utile bien que cela ne garantisse pas une protection complète. L'immunisation des soignants reste bien entendu nécessaire. L'utilisation de plus haute dose de vaccins [27], d'un vaccin adjuvanté [28] ou une administration par voie orale (pas chez l'adulte) [29] semble entraîner une meilleure réponse immunitaire au vaccin. Des recommandations utilisant ces nouveaux schémas devraient probablement augmenter la protection contre la grippe dans la population à risque.

Le vaccin contre le rotavirus

Dans les populations pédiatriques, le rotavirus est l'agent pathogène le plus souvent responsable de gastro-entérite aiguë (GEA) et conduit à de fréquentes hospitalisations chez les plus jeunes enfants du fait de la déshydratation [30]. Dans cette population, le rotavirus est fréquemment responsable d'IAS dans les unités de pédiatrie et représentent 47 à 69 % des GEA nosocomiales entraînant un allongement de l'hospitalisation de 4 à 12 jours [30]. Malgré les mesures d'hygiène efficaces pour réduire la transmission croisée, la vaccination de masse a montré son intérêt pour réduire l'incidence des infections à rotavirus et la transmission nosocomiale de 72 % [31]. En France, à la différence des autres pays européens, la vaccination n'est pas recommandée en population générale du fait d'un rapport bénéfice risqué jugé non favorable [32].

Globalement, si les recommandations vaccinales étaient mieux suivies dans la population générale française (et chez les patients à risque d'IAS en particulier), il y aurait probablement une réduction des infections à prévention vaccinale potentiellement responsables d'IAS dans les établissements de santé, comme cela a été le cas récemment avec la rougeole [33].

Vaccins en développement

Il n'y a, à ce jour, pas de vaccin mis sur le marché contre les principaux agents infectieux responsables des IAS. Dans cette partie, nous allons faire le point sur le développement clinique des vaccins anti-*S. aureus*, anti-*Clostridium difficile* et anti-bactéries gram-négatif.

Vaccin anti-*S. aureus*

S. aureus est une bactérie à la fois commensale et pathogène pour l'Homme. Environ 30 % de la population général est colonisée par *S. aureus* [34]. En parallèle, cette bactérie est responsable d'infections allant d'infections cutanées bénignes à des infections graves telles que les endocardites infectieuses, les bactériémies et les infections osseuses [35]. *S. aureus* est un agent fréquent d'infections communautaires et nosocomiales. C'est en effet, l'un des principaux agents responsables d'IAS notamment en lien avec des

dispositifs invasifs [1–3]. Depuis les années 1980, des infections à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) sont devenues endémiques dans les hôpitaux [35]. Les infections à SARM sont associées à des difficultés thérapeutiques et à des taux de mortalité élevés. Grâce aux mesures d'hygiène, une diminution des cas d'IAS à SARM est observée partout dans le monde [35]. Toutefois, cela reste un vrai problème de santé publique aux États-Unis [3]. En France, les SARM représentent 38 % des infections à *S. aureus* dans la dernière enquête de prévalence des IN [1]. *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) est toutefois responsable de la majorité des IAS. Ainsi à la fois, le SARM et le SAMS doivent être pris en compte dans les IAS et prévenir ces infections reste primordial. *S. aureus* est ainsi la première cause d'ISO et d'infections sur dispositifs invasifs [1]. Des coûts importants sont liés à la prise en charge des IAS à *S. aureus* [35]. De ce fait, bien avant la mise à disposition d'un vaccin anti-*S. aureus*, des études de modélisation ont montré que la vaccination devrait être coût-efficace dans la gestion des IAS à *S. aureus* [36,37].

Cependant, le développement d'un vaccin anti-*S. aureus* semble complexe. Premièrement, *S. aureus* est une bactérie fréquemment au contact de l'Homme, ainsi avant toute vaccination, l'Homme possède déjà des anticorps dirigés contre la bactérie [38,39] qui peuvent ainsi interférer avec ceux induits par le vaccin. La bactérie est, par ailleurs, capable d'échapper au système immunitaire. L'étude de l'impact du portage sur la réponse vaccinale et du vaccin sur le portage a été négligée pendant longtemps [40]. Les IAS à *S. aureus* sont toutefois endogènes dans 80 % des cas [34]. Pour prévenir les IAS à *S. aureus*, on peut faire l'hypothèse qu'un vaccin qui ne réduirait pas le portage serait peu efficace. Deuxièmement, l'immunité anti-*S. aureus* fait intervenir non seulement la réponse humorale, ce qui est connu depuis longtemps mais aussi la réponse cellulaire [40,41]. Du fait d'une erreur d'estimation du risque d'infections à *S. aureus* chez les patients hypogammaglobulinémiques, la réponse humorale anti-*S. aureus* a été considérée comme essentielle et en conséquence, des vaccins basés principalement sur la réponse humorale ont été développés [42]. Troisièmement, *S. aureus* est un pathogène complexe porteur de nombreux facteurs de virulence et capable d'exprimer de façon variable ses antigènes [34]. Les vaccins ne ciblant qu'un antigène étaient ainsi, on le sait à présent, voués à l'échec. Enfin, il manque un modèle animal prédictif de la réponse humaine à la vaccination [40]. En effet, l'induction d'une activité d'opsonophagocytose est un biomarqueur d'efficacité chez la souris mais ne l'a pas été chez l'Homme comme démontré dans les essais utilisant ce biomarqueur comme corrélat de protection et ayant échoués [42]. Tous ces éléments expliquent au moins en partie les raisons d'échec des 2 premiers vaccins qui ont atteint un développement clinique, StaphVAX et V710 et pourraient, potentiellement, être responsable d'un échec de l'essai en cours STRIVE.

Le vaccin StaphVAX de NABI biopharmaceuticals ciblait les polysaccharides capsulaires (CP) 5 et 8 de *S. aureus*, conjugué à la protéine *exotoxoid A Pseudomonas*. Un premier essai clinique a été réalisé entre 1998 et 2000, incluant 1800 patients hémodialysés. La tolérance a été bonne mais l'objectif principal, qui était la réduction des bactériémies à *S. aureus* n'a pas été atteint. Cependant, les investigateurs

ont conclu que le vaccin engendrait une protection pendant les 40 semaines post-vaccination [43]. Un second essai multicentrique a donc été conduit incluant 3600 hémodialysés avec un suivi prolongé. Cet essai a également échoué et n'a pas montré de réduction des bactériémies à *S. aureus* de type CP5 et CP8 par rapport au placebo [44]. Le développement du vaccin a été stoppé. Au-delà des raisons d'échec exposées plus haut, une qualité de manufacture suboptimale et la nécessité d'augmenter la composition en antigènes du vaccin ont été avancées par les investigateurs pour expliquer ce résultat. Ce vaccin n'avait, par ailleurs, pas d'impact non plus sur le portage nasal de la bactérie comme observé dans une étude ancillaire [39].

L'essai V710 de Merck et Intercell a étudié un vaccin ciblant IsdB, un chélateur du fer de *S. aureus*. L'essai clinique a inclus plus de 8000 adultes avant chirurgie cardiaque programmée entre décembre 2007 et mai 2011. Il s'agissait d'un essai randomisé versus placebo et dont l'objectif principal était la réduction des ISO à *S. aureus*. Cet essai a été stoppé prématurément du fait :

- d'une augmentation de la mortalité dans le bras vaccin en lien avec des infections à *S. aureus* (multipliée par 5) ;
- d'effets secondaires significatifs dans le bras vaccin ;
- d'une absence d'efficacité [45].

Les facteurs ayant possiblement contribué à ces résultats inquiétants ont été étudiés. Des niveaux bas d'IL2 et d'IL17a préexistants à la vaccination ont été retrouvés chez des patients vaccinés et ayant eu une évolution fatale [46]. Cet effet paradoxal de mauvais pronostic chez des personnes vaccinées a également été observé au cours d'un essai anti-virus syncytial respiratoire (VRS) bien que la physiopathologie ne soit pas complètement élucidée. Ces résultats posent la question de prédispositions immunes qui pourraient impacter de façon négative sur l'efficacité et la sécurité des prochains essais vaccinaux anti-*S. aureus*. Ce vaccin n'avait pas d'impact non plus sur le portage de *S. aureus* [45].

Le seul essai vaccinal anti-*S. aureus* actuellement en cours est l'essai STRIVE (*Staphylococcus aureus surgical inpatient vaccine efficacy*) qui teste le vaccin de Pfizer SA4Ag. Il s'agit d'une phase 2b contrôlée versus placebo testant la sécurité et l'efficacité du vaccin SA4Ag chez des adultes avant chirurgie électorale de fusion du rachis. Le vaccin est composé de 4 antigènes : le *clumping factor A*, un facteur de virulence permettant à *S. aureus* de s'attacher au fibrinogène ; CP5 ; CP8 et un transporteur du manganèse (MntC). Trois de ces antigènes ont déjà été testés et ont été associés à des échecs [47,48]. Il est prévu d'inclure 2600 sujets afin d'atteindre 42 cas d'infections à *S. aureus* correspondant au critère d'évaluation principal (c'est-à-dire infections postopératoire à *S. aureus* telles que les bactériémies, les ISO profondes et les ISO de l'organe/espace). Le recrutement est en cours. Les données des phases 1/2 ont montré que le vaccin est bien toléré, induit une réponse humorale robuste mais semble induire une réponse cellulaire faible [49]. L'effet du vaccin sur le portage sera étudié.

Pour finir, un essai de phase 1 utilisant un vaccin ciblant l'antigène rAls3p-N (NDV-3), un épitope partagé par *Candida* et *S. aureus* a été mené et a montré une bonne réponse humorale (IgG and IgA) et cellulaire (TNF and IL17a) [50].

Cette approche est basée sur le concept d'immunité convergente démontrant la possibilité d'induire une protection croisée contre *Candida* et *S. aureus* qui ont donc des épitopes partagés malgré la différence de royaume et ayant une localisation muqueuse [51]. Cependant, il n'y a pas à ce jour d'essai en cours plus avancé testant l'effet de ce vaccin sur les infections à *S. aureus* sur clinicaltrials.gov.

Les vaccins contre *S. aureus* pourraient aussi être proposés aux soignants pour réduire le portage, à condition d'avoir un effet sur le portage, ce qui n'est pas le cas avec les vaccins développés pour l'instant [40]. Le portage de *S. aureus* qui touche globalement 30 % de la population générale comme décrit plus bas, pourrait être plus élevé chez les soignants [52,53]. Les contacts entre les patients et les soignants porteurs de *S. aureus* semble faciliter les nouvelles colonisations chez les patients [54,55]. Dans une étude récente en réanimation, près de 37 % des soignants étaient porteurs de *S. aureus*, contre 21 % des patients à l'admission, 92 patients devenaient porteurs en cours d'hospitalisation, un lien entre les souches des soignants et des patients nouvellement porteurs n'était identifié que chez 7 patients [56]. Le risque de transmission entre soignants et patients semble de plus en plus limité du fait des mesures d'hygiène. Néanmoins, des épidémies d'infections à *S. aureus* ont été décrites avec un soignant comme source de l'infection [52,57,58].

Le vaccin *Clostridium difficile* (CD)

C. difficile est une bactérie formant de spores gram positif, c'est le premier agent responsable de diarrhée associée aux antibiotiques. Les facteurs de risque sont l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, l'âge supérieur à 65 ans, l'hospitalisation et les comorbidités. Il s'agit d'une IAS par essence. *C. difficile* est principalement d'origine endogène [16], cependant, la transmission croisée manportée via les soignants est possible [59]. Aux États-Unis, c'est la première cause d'IAS [3]. En Europe, il s'agissait du huitième micro-organisme le plus fréquemment isolé dans les IAS en 2011–2012 [2] et il représentait 3 % des IAS en 2012 dans l'enquête nationale de prévalence des IN [1]. Des épidémies liées à une souche hypervirulente BI/NAP1/027, ont conduit à un intérêt grandissant pour ce pathogène, dont le traitement peut s'avérer difficile. Les antibiotiques sont souvent associés à des récives de l'infection et des alternatives comme la transplantation fécale sont apparues [60]. Les infections à CD ont un coût majeur, incluant les coûts des complications, des récives (dont le risque augmente après chaque épisode) et le coût global est estimé à 4,8 milliards de dollars par an aux États-Unis [61]. En utilisant un modèle mathématique et une projection de son efficacité, un vaccin contre *C. difficile* apparaît comme souhaitable pour les patients à haut risque, recevant des antibiotiques à large spectre et pour lesquels il est difficile de s'en passer [62]. En conséquence, la mise à disposition d'un vaccin préventif est très attendue.

Le microbiote digestif est le premier moyen de défense contre les infections à *C. difficile*, la perturbation du microbiote du fait de l'usage d'antibiotique favorise la germination et la croissance de *C. difficile*. La bactérie végétative produit des toxines pathogènes [63]. Trois toxines ont été décrites : toxine A, toxine B or la toxine binaire notamment produite par les souches virulentes BI/NAP1/027. Tandis que

la réponse immunitaire innée est impuissante contre les toxines, l'immunité adaptative est efficace et c'est la base du développement de la réponse vaccinale [64,65]. Les vaccins actuellement développés sont basés sur des préparations toxoïdes des toxines A et B, adjuvantés. Le niveau d'efficacité est corrélée au niveau d'anticorps neutralisant les toxines dans le sérum [64,65].

Le plus avancé des vaccins préventifs contre *C. difficile* est celui développé par Sanofi Pasteur. C'est un vaccin toxoïde à base de toxine A et de toxine B inactivées, adjuvanté par l'alun. Une étude de phase 2 a permis d'établir la dose et la sécurité d'emploi a été démontrée [66]. Trois injections ont permis d'atteindre des taux protecteurs d'anticorps antitoxines dans le sérum de la population cible. Un essai de phase 3 est en cours, dans une population cible âgée de 50 à 85 ans à risque d'une ICD [67].

Pfizer développe aussi un vaccin à base de toxines en utilisant la toxine A et B obtenues par manipulation génétique à partir d'une souche non toxigène de *C. difficile* [68]. Ce vaccin a récemment été testé dans une étude de phase 1 avec et sans adjuvant et s'est avéré bien toléré avec une réponse neutralisante pour la toxine efficace [69]. Deux essais de phase 2 chez des adultes de plus de 50 ans sont en cours, mais ne recrutent plus, la fin des études étant prévue pour avril 2017 [70]. Une étude de phase 3 devrait débiter.

Valneva (ex Intercell) a fini des essais de phase 1 et 2 d'un vaccin utilisant une toxine recombinante avec ou sans adjuvant de type hydroxide de l'aluminium (VLA84). La sécurité d'emploi, la tolérance et l'immunogénicité ont été confirmés à la fois chez des sujets sains et des sujets à risque mais en bonne santé (volontaires de plus de 65 ans). Les données ne sont pas encore publiées [71,72]. Ces vaccins induisant une réponse immunitaire contre les toxines A et B devrait réduire le taux d'infection à *C. difficile* mais ne devraient pas prévenir le portage de cette bactérie.

La colonisation est une étape essentielle dans l'infection à *C. difficile*, l'excrétion de spores dans l'environnement contribue à un réservoir de la bactérie dans les structures de soins [16,63]. En conséquence, un vaccin qui préviendrait ou réduirait le portage est très attendu. D'autres vaccins sont dans les premières phases de leur développement, comme un vaccin à 4 composants incluant la toxine binaire des souches virulentes BI/NAP1/027, un vaccin par voie muqueuse utilisant des spores de *Bacillus subtilis*, et des vaccins avec des antigènes de toxines et des antigènes non-toxiques pour protéger à la fois de l'infection et du portage [64,65].

Le portage asymptomatique intestinal de CD toxigène peut concerner 15 % de la population [73]. Cette prévalence de portage est probablement assez similaire chez les soignants [74], posant la question de l'intérêt de vacciner les soignants. Cependant, les vaccins ciblent essentiellement les toxines A et B, et leur impact sur le portage serait limité. De plus, la plupart des transmissions sont en lien avec un défaut d'hygiène des mains [73].

Vaccins contre les bactéries gram négatif responsables d'IAS

En France et en Europe, *E. coli* est le micro-organisme le plus fréquemment documenté dans les IN [1,2] et est le 4^e agent aux États-Unis [3]. D'autres *Enterobacteriaceae* telles

que *Klebsiella* spp sont également responsable d'IAS et représentent jusqu'à 38 % des cas documentés microbiologiquement [1]. Ces *Enterobacteriaceae* sont souvent multirésistantes avec environ 33 % de résistance aux céphalosporines de 3^e génération et respectivement 7,4 % et 1,7 % de résistance aux carbapénèmes en Europe et en France [1,2]. *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* sont également fréquemment documentés dans les IAS notamment chez les patients de réanimation [1]. La multi-résistance aux antibiotiques est également fréquemment retrouvé chez ces micro-organismes avec respectivement 31,8 and 81,2 % des souches de *P. aeruginosa* et d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes [2]. Une réponse antibiotique seule semble illusoire pour régler ce problème et le développement de stratégies alternatives est donc nécessaire.

Pseudomonas aeruginosa est la seule de ces bactéries pour laquelle un vaccin a été testé au-delà d'une phase 1. Valneva a développé IC43, un vaccin ciblant 2 protéines externes de la membrane (*outer membrane proteins*) OprF and OprI. La population cible pour cet essai était celle de patients de réanimation. Des résultats prometteurs ont été observés en phase 2, avec un bon taux de séroconversion avec 2 doses espacées de 7 jours et une réduction significative de la mortalité à j28 dans les bras vaccin comparé au placebo [75,76]. Un essai de phase 2/3, randomisé en double insu, versus placebo, multicentrique (52 sites dans 6 pays européens) a été mené chez 800 patients ventilés mécaniquement en réanimation mais n'est pas venu confirmer les résultats préliminaires sur la mortalité [72]. Ces résultats étant récents, il n'y a pas d'information sur la suite donnée au développement de ce vaccin.

Concernant *E. coli*, qui est comme *S. aureus* également une bactérie commensale de l'Homme, la stratégie de développement vaccinal a été toutefois différente que pour *S. aureus* et plusieurs vaccins sont en cours de développement selon le type de pathologie induite par *E. coli*. Plusieurs essais de phase 1 ou phase 1/2 sont actuellement en cours pour tester des vaccins dans la prévention des diarrhées à *E. coli* enterotoxinogène ou des infections urinaires à répétitions dues à *E. Coli* uropathogène [77]. Il n'y a pas, à ce jour, de vaccin développé à des stades cliniques pour prévenir les infections à *E. coli* multirésistants en cause dans les IAS.

Pour les autres bactéries à gram négatif responsables d'IAS, les études vaccinales sont encore à des stades préclinique [78–82]. Des études récentes suggèrent toutefois que l'utilisation des vésicules membranaires des bactéries à gram négatif pourrait être une piste intéressante pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales contre les bactéries à gram négatif telles que *A. baumannii* [83], *K. pneumoniae* [80] et *E. coli* [84].

Autres micro-organismes responsables d'IAS

Candida spp est l'agent numéro un en cause dans les infections fongiques associées aux soins et représente environ 6 % des IAS en Europe [2] et 3 % en France [1]. Les candidoses invasives se développent essentiellement chez les patients porteurs de matériel étranger, chez les patients immunodéprimés et les patients de réanimations [85], notamment du fait du biofilm, d'une mauvaise réponse immune ou de l'exposition à des antibiotiques large-spectre. À ce jour,

les vaccins anti-*Candida* ont été développés dans les candidoses vulvovaginales [86] et ne seront sans doute pas efficace pour prévenir les infections systémiques.

Dans les services de pédiatrie et dans d'autres structures de soins, le VRS peut également être transmis [87,88] et être associé à une morbi-mortalité importante chez les patients vulnérables. Le palivizumab, un anticorps monoclonal IgG souris humanisé peut être utilisé en prophylaxie chez les sujets à risque pour contrôler des épidémies en unité de soins intensifs néonatales [87]. Un vaccin anti-VRS est actuellement en cours d'évaluation à des stades précoces [89] et pourrait éventuellement jouer un rôle dans la prévention de la transmission nosocomiale du VRS tel que montré avec le rotavirus.

Bien entendu, bien d'autres vaccins futurs qui préviendront des infections transmises en milieu de soins pourront être utilisés que ce soit chez les patients ou les soignants pour réduire la transmission associée aux soins de ces infections.

Immunsation passive

L'immunsation passive est un outil de prévention des IAS dans un contexte de prévention post-exposition. Des épidémies nosocomiales d'infections à VZV ont été décrites [90]. L'administration des immunoglobulines anti-VZV est indiquée en prophylaxie post-exposition chez les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes, pour lesquels la vaccination est contre-indiquée [91]. L'immunsation passive est aussi un outil de prévention post-exposition de la rougeole chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés, elle repose sur l'administration d'immunoglobulines polyvalentes et permet de réduire de plus de 80 % le risque de rougeole chez les sujets exposés [92].

En attendant le développement et la mise sur le marché de vaccins préventifs efficaces contre les IAS, des anticorps monoclonaux pour prévenir ou traiter des IAS dans des populations cibles ont été développés ou sont en cours de développement. Des anticorps monoclonaux dirigés contre *C. difficile*, *S. aureus* et *P. aeruginosa* sont actuellement à l'essai en phase 2 ou phase 3 chez des patients à haut risque [93]. Récemment, le bezlotoxumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les toxines A et B de *C. difficile*, a permis de réduire le risque de récurrence d'infection de 38 % dans une étude de phase III, incluant 2559 patients [94].

Pour les bactéries à gram négatif, une stratégie intéressante pour prévenir ou traiter ces infections pourrait être celle de l'immunsation passive utilisant les anticorps anti-PNAG (*poly-N-acetylglucosamine*) [95–97]. En phase préclinique, l'immunsation active ou passive contre PNAG semble aussi réduire les infections sur prothèses articulaires à *S. aureus* dans un modèle rat [98].

Prévenir les IAS par la vaccination des soignants

Une des grandes raisons pour plaider pour la vaccination des soignants est que les soignants sont en contact avec des patients à risque d'infections, parfois immunodéprimés, très exposés à certains agents pathogènes et parfois non éligibles à la vaccination (enfants de moins de 6 mois et

patients immunodéprimés avec une contre-indication aux vaccins vivants atténués). Le concept d'immunité de groupe est particulièrement adapté au milieu de soins. La présence dans les milieux de soins de personnes immunisées entraîne une réduction du risque d'infection chez les sujets exposés non immuns [99]. À l'inverse, les soignants, s'ils ne sont pas immunisés, peuvent être infectés et être à l'origine de la transmission d'infections telles que la grippe, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et l'hépatite B [17]. Par ailleurs, les épidémies nosocomiales de maladies à prévention vaccinale ont un coût souvent important [100,101].

La mise en place de programme de vaccination chez les soignants doit cependant faire face à plusieurs difficultés. La première est qu'il n'existe pas de recommandations internationales pour la vaccination des soignants. Il y a de grandes disparités avec certaines vaccinations obligatoires pour les soignants dans certains pays et seulement recommandées ou non recommandées dans d'autres [102]. De plus, à l'instar de la population générale [103], l'hésitation vaccinale affecte aussi les soignants [104,105]. La crainte des effets secondaires, une expérience négative avec un vaccin, considérer que les vaccins sont une invention de l'industrie pharmaceutique, la nécessité de consulter un médecin et l'absence de perception d'un risque pour soi sont régulièrement retrouvés chez les soignants comme des barrières à la vaccination [106,107]. Plusieurs vaccins sont déjà disponibles pour les soignants afin de protéger les patients et d'autres sont l'objet d'un besoin urgent et/ou d'investigations.

Les vaccins disponibles à destination des soignants

Vaccin contre la rougeole

Plusieurs épidémies nosocomiales majeures de rougeole ont été rapportées [33]. Ces épisodes ont été caractérisés par une morbidité plus forte que les épidémies communautaires et par une rapide dissémination [33]. Les soignants sont d'ailleurs plus vulnérables que la population générale [108]. Les soignants infectés peuvent être à l'origine des épidémies nosocomiales et le taux d'attaque de la rougeole chez les soignants est supérieur à celui observé chez les patients, probablement en lien avec un défaut d'immunité chez les soignants les plus jeunes [33]. En Europe, la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les soignants dans 14 pays dont la France, elle est obligatoire en Finlande, et pas spécifiquement recommandée dans 15 autres pays [102]. Ce vaccin est pourtant hautement efficace, en particulier chez les patients ayant reçu deux doses du vaccin Rougeole/Oreillons/Rubéole (ROR) [17]. Au cours des récentes épidémies, les sujets qui n'avaient reçu qu'une dose de vaccin étaient plus vulnérables que ceux qui avaient reçu deux doses. Cette couverture vaccinale sous-optimale a en partie été responsable des récentes épidémies dans les pays à haut niveau de revenus [109–111]. La couverture vaccinale des soignants contre la rougeole varie nettement en Europe de 33 à 62,3 % [108,112,113]. Compte-tenu de l'immunité conférée par l'infection, le pourcentage des soignants susceptibles varie dans le monde entre 1 et 18 % [114]. Il a été démontré dans les études portant sur l'attitude des soignants vis à vis de ce vaccin, que se considérer à risque était associé avec la volonté de se faire

vacciner, mais seulement une minorité de soignants se considéraient à risque [107]. La vaccination des soignants pour limiter les épidémies nosocomiales de rougeole se justifie aussi par le coût engendré en cas d'épidémie (sérologies, vaccination des soignants non immuns, exclusion et absentéisme) [115].

Vaccin contre la coqueluche

Plusieurs épidémies nosocomiales de coqueluche ont été rapportées [116]. Pendant ces épisodes, le taux d'attaque était similaire chez les soignants et chez les patients [101]. Dans une étude de séroprévalence de la coqueluche, des infections récentes par *Bordetella pertussis* étaient observées chez 15 % des soignants [117]. Il n'existe pas de recommandations internationales pour la vaccination contre la coqueluche chez les soignants. En Europe, sur 30 pays, 9 recommandent une vaccination ou un rappel, ce qui est le cas en France [102]. Une décroissance rapide de l'immunité est observée après la vaccination par le vaccin acellulaire [118], les vaccins cellulaires permettant une immunité à plus long terme [119]. La couverture vaccinale contre la coqueluche est faible à 58,2 % dans une cohorte autrichienne [106] et a été estimée à 72,7 % dans une cohorte d'étudiants en médecine français, probablement parce qu'il étaient plus jeunes [120].

Vaccin contre la grippe saisonnière

Les épidémies nosocomiales de grippe sont fréquentes et le taux d'attaque varie de 12 à 60 % [21]. Les soignants sont exposés à la grippe à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de leurs établissements [121]. L'efficacité du vaccin contre la grippe est variable et probablement plus faible chez les personnes âgées [122]. La vaccination des soignants apparaît donc comme une stratégie intéressante pour protéger les plus vulnérables. Il a ainsi été récemment montré qu'une augmentation du taux de couverture vaccinale des soignants étaient directement associée à une réduction du nombre de cas de grippe nosocomiale dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) [123]. Dans cette étude, la couverture vaccinale des soignants avait atteint 94 % [123]. En conséquence, la vaccination annuelle contre la grippe des soignants devrait être recommandée. Celle-ci est effectivement recommandée dans 29 pays sur 30 en Europe dont la France, mais reste non obligatoire [102] contrairement à plusieurs États des États-Unis. Il peut paraître crucial d'augmenter la couverture vaccinale chez les soignants. Cependant, les données d'études contrôlées et randomisées, évaluant l'efficacité de la vaccination des soignants pour réduire le risque de grippe chez les patients, manquent de clarté [124] et sont limitées pour rendre cette vaccination obligatoire chez les soignants. L'efficacité du vaccin contre la grippe est remise en question. Depuis 1990, plusieurs articles posent la question de l'efficacité de la vaccination répétée contre la grippe. Une baisse d'efficacité chez des sujets préalablement vaccinés a été à plusieurs reprises observée [125–127]. Ce point devrait tout particulièrement être évalué chez les soignants, qui peuvent avoir un long passé de vaccination. Une autre difficulté doit être abordée pour augmenter la couverture vaccinale, c'est celle de l'acceptation par les soignants. De nombreuses études s'y sont intéressées [21,116,128,129]. En résumé, la couverture vaccinale contre la grippe chez les soignants reste faible.

Une étude récente en France, dans 77 établissements de soins, identifiait une couverture vaccinale de 22,3 % [129]. Les principales barrières à la vaccination étaient le manque de connaissance sur la grippe et les vaccins, le sentiment que la grippe est une affection bénigne et les expériences négatives avec un vaccin antérieur [21]. Plusieurs initiatives ont été évaluées pour améliorer cette couverture vaccinale dont la mise à disposition gratuite du vaccin et un accès simple au vaccin sur le lieu de travail [130]. Récemment, l'obligation de porter un masque pour les soignants non vaccinés a été associée à une nette augmentation de la couverture vaccinale, les soignants rapportaient préférer la vaccination à l'inconfort du masque [131,132].

Vaccin contre le *Varicella Zoster virus* (VZV)

Le contrôle de l'infection à VZV est essentiel dans les établissements de soins, du fait de la morbidité importante associée à cette infection chez les adultes en particulier immunodéprimés [133]. Les soignants non immunisés contre VZV ont un risque accru de développer la varicelle et ainsi sont à risque accru de transmettre VZV à leurs patients. Néanmoins, il existe peu d'épidémies décrites à partir d'un cas chez un soignant alors que de nombreuses épidémies chez des soignants à partir d'un patient index sont décrites [134,135]. La séroprévalence des IgG anti-VZV chez les soignants est d'environ 90 % [136–138], le manque de valeur prédictive positive et négative d'un antécédent de varicelle pose la question d'un dépistage systématique des IgG anti-VZV chez les soignants [139]. La vaccination des soignants non immunisés a rapidement été proposée [140], cependant, il n'est pas évident que cette stratégie soit coût-efficace [134,141]. L'immunisation passive et la prophylaxie antivirale post-exposition permettent de réduire le risque de varicelle chez les patients les plus fragiles en cas de contact avec un soignant ou un autre patient [142]. En Europe, près de 17 pays sur 30 recommande la vaccination des soignants non immunisés [102], de plus, la vaccination est recommandée chez les femmes non immunisées en âge de procréer et peut être proposée aux adolescents entre 12 et 18 ans sans antécédent de varicelle après contrôle sérologique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué et contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes, dans ces contextes, la vaccination de l'entourage et des soignants non immunisés devrait être proposée [91].

Vaccin contre l'hépatite B (VHB)

Parmi les nouveaux cas d'hépatite B, 20,7 % seraient liés à une transmission nosocomiale. Cependant, la transmission d'un soignant à un patient reste exceptionnelle [143], ce qui est probablement lié à la large couverture vaccinale contre l'hépatite B dans les patients à haut niveau de revenus (entre 65 et 90 %) et à l'amélioration des mesures d'hygiène [116]. Dans les pays comme la France où la vaccination contre le VHB est obligatoire pour les soignants, la couverture vaccinale est élevée (91,7 % en France en 2009) [102]. Malgré les doutes infondés sur la sécurité d'emploi de ce vaccin [144], la couverture vaccinale des soignants est bonne même y compris dans les pays où ce vaccin n'est pas obligatoire [116]. Le désir de se protéger soi-même et de protéger sa famille et ses amis sont les meilleurs motivations pour la vaccination contre le VHB chez les soignants [130].

Les vaccins en développement : utiles chez les soignants afin de réduire les IAS

Les vaccins contre *S. aureus* et *C. difficile*, du fait de l'existence d'un portage asymptomatique de ces bactéries, y compris chez les soignants, pourraient être intéressants à l'usage des soignants, et ainsi réduire le risque de transmission entre soignants et patients. Néanmoins, pour cela, il faudra que les vaccins aient un impact sur le portage de ces bactéries, ce qui n'est pas le cas des vaccins en cours de développement.

Des pathogènes émergents tels que le mERS-CoV sont associés à des épidémies nosocomiales [145]. Les soignants sont alors à la fois très vulnérables et potentiellement à l'origine de contamination de patients. Un portage asymptomatique ou paucisymptomatique a été décrit et peut concerner les soignants pendant une longue période [146]. Ce pathogène émergent est associée à une mortalité importante, raison pour laquelle, un vaccin s'avère nécessaire, les soignants pourraient faire partie de la population cible à vacciner.

Discussion

Dans cette revue narrative, nous avons fait la synthèse de l'intérêt des vaccins comme stratégie de prévention des IAS. Les vaccins ont clairement été énoncés comme stratégie alternative pour lutter contre l'antibiorésistance [147], résistance qui est très fréquemment rencontrée dans les IAS. L'utilisation des vaccins pour réduire les IAS doit se voir sur 2 versants : la vaccination des populations à risque et la vaccination des soignants.

Chez les patients à risque d'IAS si les vaccins ne peuvent pas être la seule intervention pour régler le problème de l'antibiorésistance et des IAS, ils peuvent y contribuer. Nous avons ainsi vu que la vaccination active des patients avec des vaccins déjà présents sur le marché, tels que celui de la grippe ou du rotavirus, réduit significativement non seulement l'incidence de l'infection prévenue par le vaccin mais aussi ses complications. Il est donc primordial de mieux recueillir les données vaccinales des patients à l'entrée à l'hôpital ou dans d'autres milieux de soins tels que les unités de long séjour [148,149]. À ce jour, il n'y a pas encore de vaccins commercialisés permettant de prévenir les infections liées aux principaux agents responsables d'IAS. Développer un vaccin efficace contre *S. aureus* ou des vaccins contre les bactéries à gram négatif semble complexe pour des raisons différentes. Il est difficile de dire dans combien de temps ces vaccins seront disponibles. Des stratégies utilisant la « reverse vaccinologie » ou vaccinologie inversée pourraient aider dans le développement de vaccins contre ces agents infectieux [150]. Pour ce qui est de *C. difficile*, l'obtention d'un vaccin préventif efficace semble plus proche.

Cependant, un des défis majeurs à l'utilisation des vaccins comme prévention des IAS reste l'obtention d'une réponse immune protectrice post-vaccinale dans des populations qui souvent répondent mal aux vaccins comme vu précédemment telles que les personnes âgées et les immunodéprimés. Des schémas d'administration adaptés et l'utilisation d'adjuvants peuvent toutefois améliorer la réponse y compris dans ces populations comme nous l'avons vu. Enfin, le moment où

la vaccination doit être réalisée est un élément crucial à déterminer. En cas de vaccination (immunisation active), il sera nécessaire d'anticiper le risque d'IAS (comme par exemple c'est le cas en chirurgie programmée) ou bien de vacciner dès que l'individu sera dans une situation de risque prolongée (institutionnalisation, dialyse, etc.). L'immunisation passive a, elle, l'avantage de ne pas avoir besoin de cette anticipation mais l'inconvénient de protéger de façon transitoire l'individu.

En parallèle, l'intérêt de la vaccination des soignants notamment contre la rougeole, la grippe, l'hépatite B et la coqueluche, la varicelle pour prévenir la transmission associée aux soins de ces infections a été largement démontré et est liée au concept d'immunité de groupe ou stratégie de « cocooning ». Cependant, l'hésitation vaccinale touche également les soignants et constitue donc une barrière à l'acceptabilité des vaccins dans cette catégorie. De plus, l'efficacité des vaccins chez les soignants devrait être tout particulièrement étudiée, la vaccination itérative contre la grippe semble associée à une réduction de son efficacité. D'autres vaccins actuellement encore en cours de développement et prévenant des infections telles que *C. difficile*, ou *S. aureus* qui peuvent occasionnellement être transmises par les soignants pourront éventuellement également faire partie des vaccins à recommander chez les soignants, notamment en cas de portage de la bactérie. Enfin, dans certaines régions où des infections émergentes ont un fort taux de transmission nosocomiale tel que le mERS-CoV, les soignants pourront constituer une population cible lorsque le vaccin sera disponible afin de réduire la transmission nosocomiale.

En conclusion, les vaccins servent déjà à prévenir les IAS et le développement actuel d'autres vaccins ciblant les agents infectieux responsables des IAS les plus fréquentes devrait encore majorer la place des vaccins dans la prévention des IAS.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Enquête de prévalence 2012 des infections associées aux soins. INVS.
- [2] Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=865 [accès au site le 20/01/2017].
- [3] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198.
- [4] Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ* 2013;16:1399–404.
- [5] Lamarsalle L, Hunt B, Schauf M, Szwarcensztein K, Valentine WJ. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France. *Epidemiol Amp Infect* 2013;141:2473–82.
- [6] Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The burden of healthcare-associated infections in Southeast Asia: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60:1690–9.
- [7] Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013;368:533–42.
- [8] Centers for disease control and prevention. Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [accès au site le 20/01/2017].
- [9] Chen L, Todd R, Kiehlbauch J, Walters M, Kallen A. Notes from the field: pan-resistant New Delhi metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* – Washoe County, Nevada, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:33.
- [10] Morbidité et mortalité des infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport – Juin 2015. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012> [accès au site le 20/01/2017].
- [11] Knisely JM, Liu B, Ranallo RT, Zou L. Vaccines for healthcare-associated infections: promise and challenge. *Clin Infect Dis* 2016;63:657–62.
- [12] Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455–63.
- [13] Immunological approaches against nosocomial infections. Proceedings of an international workshop. Veyrier-du-Lac, France, 19–21 November 2003. *Vaccine* 2004;22(Suppl. 1):S1–54.
- [14] Verhoeven PO, Gagnaire J, Haddar CH, Grattard F, Thibaudin D, Afiani A, et al. Identifying hemodialysis patients with the highest risk of *Staphylococcus aureus* endogenous infection through a simple nasal sampling algorithm. *Medicine* 2016;95:e3231.
- [15] Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot JP, et al. Significance of prior digestive colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2016;44:699–706.
- [16] Nissle K, Kopf D, Rösler A. Asymptomatic and yet *C. difficile*-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic *Clostridium difficile* among geriatric in-patients. *BMC Geriatr* 2016;16:185.
- [17] Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine* 2014;32:4814–22.
- [18] Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Giarratano A. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. *J Intensive Care* 2015;3:54.
- [19] Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009;30:325–33.
- [20] Agarwal N, Ollington K, Kaneshiro M, Frenck R, Melmed GY. Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine* 2012;30:1413–24.
- [21] Vanhems P, Bénét T, Munier-Marion E. Nosocomial influenza: encouraging insights and future challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:366–72.
- [22] Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Miaillhes P, Michel ML, Dufour C, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1283–91.

- [23] Pagani L, Thomas Y, Huttner B, Sauvan V, Notaridis G, Kaiser L, et al. Transmission and effect of multiple clusters of seasonal influenza in a Swiss geriatric hospital. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:739–44.
- [24] Chan T-C, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu L-W, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15. 226.e1–6.
- [25] Rouveix E, Greffe S, Dupont C, Gherissi Cherni D, Beauchet A, Sordet Guepet H, et al. [Low vaccination coverage against influenza in elderly hospitalized in France]. *Rev Med Interne* 2013;34:730–4.
- [26] Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34:6681–90.
- [27] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635–45.
- [28] McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:485–96.
- [29] Liebowitz D, Lindbloom JD, Brandl JR, Garg SJ, Tucker SN. High titre neutralising antibodies to influenza after oral tablet immunisation: a phase 1, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1041–8.
- [30] Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis* 2012;12:62.
- [31] Zlamy M, Kofler S, Orth D, Würzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:112.
- [32] HCSP. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. Paris: Haut Conseil de la Santé publique; 2015 [accès au site le 20/01/2017]<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>.
- [33] Botelho-Nevers E, Gautret P, Biellik R, Brouqui P. Nosocomial transmission of measles: an updated review. *Vaccine* 2012;30:3996–4001.
- [34] Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:75–89.
- [35] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:603–61.
- [36] Lee BY, Wiringa AE, Bailey RR, Lewis GJ, Feura J, Muder RR. *Staphylococcus aureus* vaccine for orthopedic patients: an economic model and analysis. *Vaccine* 2010;28:2465–71.
- [37] Song Y, Tai JHY, Bartsch SM, Zimmerman RK, Muder RR, Lee BY. The potential economic value of a *Staphylococcus aureus* vaccine among hemodialysis patients. *Vaccine* 2012;30:3675–82.
- [38] Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Grumann D, Hoogenboezem T, Vink C, et al. Antistaphylococcal humoral immune response in persistent nasal carriers and noncarriers of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2009;199:625–32.
- [39] Creech CB, Johnson BG, Alsentzer AR, Hohenboken M, Edwards KM, Talbot TR. Vaccination as infection control: a pilot study to determine the impact of *Staphylococcus aureus* vaccination on nasal carriage. *Vaccine* 2009;28:256–60.
- [40] Botelho-Nevers E, Verhoeven P, Paul S, Grattard F, Pozzetto B, Berthelot P, et al. Staphylococcal vaccine development: review of past failures and plea for a future evaluation of vaccine efficacy not only on staphylococcal infections but also on mucosal carriage. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1249–59.
- [41] Bröker BM, Holtfreter S, Bekeredjian-Ding I. Immune control of *Staphylococcus aureus* – regulation and counter-regulation of the adaptive immune response. *Int J Med Microbiol IJMM* 2014;304:204–14.
- [42] Fowler VG, Proctor RA. Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 5):66–75.
- [43] Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;346:491–6.
- [44] Fattom A, Matalon A, Buerkert J, Taylor K, Damaso S, Boutriau D. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: phase III randomized study. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:632–41.
- [45] Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1368–78.
- [46] McNeely TB, Shah NA, Fridman A, Joshi A, Hartzel JS, Keshari RS, et al. Mortality among recipients of the Merck V710 *Staphylococcus aureus* vaccine after postoperative *S. aureus* infections: an analysis of possible contributing host factors. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10:3513–6.
- [47] Nissen M, Marshall H, Richmond P, Shakib S, Jiang Q, Cooper D, et al. A randomized phase I study of the safety and immunogenicity of three ascending dose levels of a 3-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA3Ag) in healthy adults. *Vaccine* 2015;33:1846–54.
- [48] Proctor RA. Recent developments for *Staphylococcus aureus* vaccines: clinical and basic science challenges. *Eur Cell Mater* 2015;30:315–26.
- [49] Creech CB, Frenck RW, Sheldon EA, Seiden DJ, Kankam MK, Zito ET, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a single dose 4-antigen or 3-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine in healthy older adults: results of a randomised trial. *Vaccine* 2017;35:385–94.
- [50] Schmidt CS, White CJ, Ibrahim AS, Filler SG, Fu Y, Yeaman MR, et al. NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for *Candida* and *Staphylococcus aureus*, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 2012;30:7594–600.
- [51] Yeaman MR, Filler SG, Schmidt CS, Ibrahim AS, Edwards JE, Hennessey JP. Applying convergent immunity to innovative vaccines targeting *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol* 2014;5:463. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00463>.
- [52] Paranthaman K, Bentley A, Milne LM, Kearns A, Loader S, Thomas A, et al. Nosocomial outbreak of staphylococcal scalded skin syndrome in neonates in England, December 2012 to March 2013. *Euro Surveill Bull* 2014;19.
- [53] Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, Sollid JUE, Sundsfjord A, Thune I, et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromsø staph and skin study. *Epidemiol Infect* 2013;141:143–52.
- [54] Lu P-L, Tsai J-C, Chiu Y-W, Chang F-Y, Chen Y-W, Hsiao C-F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1659–65.
- [55] Obadia T, Opatowski L, Temime L, Herrmann JL, Fleury É, Boëlle PY, et al. Interindividual contacts and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a nested case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:922–9.
- [56] Price JR, Cole K, Bexley A, Kostiou V, Eyre DW, Golubchik T, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* between healthcare workers, the environment, and patients in an intensive

- care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *Lancet Infect Dis* 2017;17:207–14.
- [57] Berthelot P, Grattard F, Fascia P, Fichtner C, Moulin M, Lavocat MP, et al. Implication of a healthcare worker with chronic skin disease in the transmission of an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:299–300.
- [58] Méan M, Mallaret MR, Andrini P, Recule C, Debillon T, Pavese P, et al. A neonatal specialist with recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage implicated in the transmission of MRSA to newborns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:625–8.
- [59] Jullian-Desayes I, Landelle C, Mallaret MR, Brun-Buisson C, Barbut F. *Clostridium difficile* contamination of health care workers' hands and its potential contribution to the spread of infection: review of the literature. *Am J Infect Control* 2017;45:51–8.
- [60] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017.
- [61] Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl. 2):S88–92. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis335>.
- [62] Van Kleef E, Deeny SR, Jit M, Cookson B, Goldenberg SD, Edmunds WJ, et al. The projected effectiveness of *Clostridium difficile* vaccination as part of an integrated infection control strategy. *Vaccine* 2016;34:5562–70.
- [63] Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372:1539–48.
- [64] Leuzzi R, Adamo R, Scarselli M. Vaccines against *Clostridium difficile*. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10:1466–77.
- [65] Ghose C, Kelly CP. The prospect for vaccines to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:145–62.
- [66] De Bruyn G, Saleh J, Workman D, Pollak R, Elinoff V, Fraser NJ, et al. Defining the optimal formulation and schedule of a candidate toxoid vaccine against *Clostridium difficile* infection: a randomized phase 2 clinical trial. *Vaccine* 2016;34:2170–8.
- [67] Study of a candidate *Clostridium difficile* toxoid vaccine (C. diffense) in subjects at risk for C. difficile infection – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887912?term=Cdiffense&rank=1> [accès au site le 24/01/2017].
- [68] Vidunas E, Mathews A, Weaver M, Cai P, Koh EH, Patel-Brown S, et al. Production and characterization of chemically inactivated genetically engineered *Clostridium difficile* toxoids. *J Pharm Sci* 2016;105:2032–41.
- [69] Sheldon E, Kitchin N, Peng Y, Eiden J, Gruber W, Johnson E, et al. A phase 1, placebo-controlled, randomized study of the safety, tolerability, and immunogenicity of a *Clostridium difficile* vaccine administered with or without aluminum hydroxide in healthy adults. *Vaccine* 2016;34:2082–91.
- [70] Search of: Pfizer clostridium difficile vaccine - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Pfizer+clostridium+difficile+vaccine> [accès au site le 24/01/2017].
- [71] Search of: Valneva *Clostridium difficile* vaccine – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Valneva+Clostridium+difficile+vaccine&Search=Search> [accès au site le 24/01/2017].
- [72] News-Valneva investors & media <http://www.valneva.com/en/investors-media/news/2016-249> [accès au site le 24/01/2017].
- [73] Galdys AL, Curry SR, Harrison LH. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization as a reservoir for *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:967–80.
- [74] Van Nood E, van Dijk K, Hegeman Z, Speelman P, Visser CE. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* among HCWs: do we disregard the doctor? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:924–5.
- [75] Priebe GP, Goldberg JB. Vaccines for *Pseudomonas aeruginosa*: a long and winding road. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:507–19.
- [76] Vincent JL. Vaccine development and passive immunization for *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients: a clinical update. *Future Microbiol* 2014;9:457–63.
- [77] Search of: *Escherichia coli* vaccine – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Escherichia+coli+vaccine&Search=Search&view=record> [accès au site le 24/01/2017].
- [78] Ahmad TA, El-Sayed LH, Haroun M, Hussein AA, El Ashry ESH. Development of immunization trials against *Klebsiella pneumoniae*. *Vaccine* 2012;30:2411–20.
- [79] Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International nosocomial infection control consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015: device-associated module. *Am J Infect Control* 2016;44:1495–504.
- [80] Lee W-H, Choi H-I, Hong S-W, Kim K-S, Gho YS, Jeon SG. Vaccination with *Klebsiella pneumoniae*-derived extracellular vesicles protects against bacteria-induced lethality via both humoral and cellular immunity. *Exp Mol Med* 2015;47:e183.
- [81] Garcia-Quintanilla M, Pulido MR, McConnell MJ. First steps towards a vaccine against *Acinetobacter baumannii*. *Curr Pharm Biotechnol* 2013;14:897–902.
- [82] Chiang M-H, Sung W-C, Lien S-P, Chen Y-Z, Lo AF, Huang J-H, et al. Identification of novel vaccine candidates against *Acinetobacter baumannii* using reverse vaccinology. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:1065–73.
- [83] Huang W, Wang S, Yao Y, Xia Y, Yang X, Li K, et al. Employing *Escherichia coli*-derived outer membrane vesicles as an antigen delivery platform elicits protective immunity against *Acinetobacter baumannii* infection. *Sci Rep* 2016;6:37242.
- [84] Kim OY, Hong BS, Park K-S, Yoon YJ, Choi SJ, Lee WH, et al. Immunization with *Escherichia coli* outer membrane vesicles protects bacteria-induced lethality via Th1 and Th17 cell responses. *J Immunol Baltim Md* 1950 2013;190:4092–102.
- [85] Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol* 2016;54:1–22.
- [86] Search of: Candida vaccine – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Candida+vaccine&Search=Search> [accès au site le 24/01/2017].
- [87] Dare RK, Talbot TR. Health care-acquired viral respiratory diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:1053–70.
- [88] French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:268–90.
- [89] Search of: respiratory syncytial virus vaccine – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=respiratory+syncytial+virus+vaccine&Search=Search> [accès au site le 24/01/2017].
- [90] Weber DJ, Rutala WA, Hamilton H. Prevention and control of varicella-zoster infections in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:694–705.
- [91] Vaccination contre la varicelle <http://www.hcsp.fr/Explor/cgi/avisrapportsdomaine?clefr=5> [accès au site le 31/01/2017].
- [92] Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010056.

- [93] Morrison C. Antibacterial antibodies gain traction. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:737–8.
- [94] Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017;376:305–17.
- [95] Roux D, Pier GB, Skurnik D. Magic bullets for the 21st century: the reemergence of immunotherapy for multi- and pan-resistant microbes. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2785–7.
- [96] Cywes-Bentley C, Skurnik D, Zaidi T, Roux D, Deoliveira RB, Garrett WS, et al. Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E2209–18.
- [97] Skurnik D, Roux D, Pons S, Guillard T, Lu X, Cywes-Bentley C, et al. Extended-spectrum antibodies protective against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:927–35.
- [98] S e NH, Jensen NV, Jensen AL, Koch J, Poulsen SS, Pier GB, et al. Active and passive immunization against staphylococcus aureus periprosthetic osteomyelitis in rats. *Vivo Athens Greece* 2017;31:45–50.
- [99] Fine P, Eames K, Heymann DL. ‘‘Herd immunity’’: a rough guide. *Clin Infect Dis* 2011;52:911–6.
- [100] Chen SY, Anderson S, Kutty PK, Lugo F, McDonald M, Rota PA, et al. Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact. *J Infect Dis* 2011;203:1517–25.
- [101] Maltezos HC, Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *J Hosp Infect* 2013;85:243–8.
- [102] Maltezos HC, Poland GA. Vaccination policies for healthcare workers in Europe. *Vaccine* 2014;32:4876–80.
- [103] Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMed* 2016;12:295–301.
- [104] Killian M, Detoc M, Berthelot P, Charles R, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Vaccine hesitancy among general practitioners: evaluation and comparison of their immunisation practice for themselves, their patients and their children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1837–43.
- [105] Verger P, Collange F, Fressard L, Bocquier A, Gautier A, Pulcini C, et al. Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Euro Surveill* 2016;21.
- [106] Harrison N, Brand A, Forstner C, Tobudic S, Burgmann K, Burgmann H. Knowledge, risk perception and attitudes toward vaccination among Austrian health care workers: a cross-sectional study. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12:2459–63.
- [107] Taddei C, Ceccherini V, Niccolai G, Porchia BR, Boccalini S, Levi M, et al. Attitude toward immunization and risk perception of measles, rubella, mumps, varicella, and pertussis in health care workers working in 6 hospitals of Florence, Italy 2011. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10:2612–22.
- [108] Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, Laporte R, Gautret P, Badiaga S, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill* 2011;16.
- [109] Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, et al. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. *Emerg Infect Dis* 2013;19:357–64.
- [110] Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, M lbak K. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009;373:383–9.
- [111] Hahn  SJM, Lochlainn NML, ML, Burgel V, DN, Kerkhof J, et al. Measles outbreak among previously immunized healthcare workers, the Netherlands, 2014. *J Infect Dis* 2016;214:1980–6.
- [112] Review of outbreaks and barriers to MMR vaccination coverage among hard-to-reach populations in Europe Venice II Consortium-September 2012 – <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/MMR-vaccination-hard-to-reach-population-review-2013.pdf> [accès au site le 24/01/2017].
- [113] Hees L, Afroukh N, Floret D. Couverture vaccinale du personnel hospitalier du service d’urgences et de réanimation pédiatriques de l’hôpital Édouard-Herriot de Lyon en 2007, concernant la grippe, la coqueluche, la varicelle et la rougeole. *Arch Pediatr* 2009;16:14–22.
- [114] Fiebelkorn AP, Seward JF, Orenstein WA. A global perspective of vaccination of healthcare personnel against measles: systematic review. *Vaccine* 2014;32:4823–39.
- [115] Fiebelkorn AP, Redd SB, Kuhar DT. Measles in healthcare facilities in the United States during the post-elimination era, 2001–2014. *Clin Infect Dis* 2015;61:615.
- [116] Haviari S, B net T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: a review. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:2522.
- [117] Urbiztondo L, Broner S, Costa J, Rocamora L, Bayas JM, Campins M, et al. Seroprevalence study of *B. pertussis* infection in health care workers in Catalonia, Spain. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:293–7.
- [118] Meade BD, Plotkin SA, Locht C. Possible options for new pertussis vaccines. *J Infect Dis* 2014;209:S24–7.
- [119] Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis* 2013;56:1248–54.
- [120] Faure E, Cortot C, Gosset D, Cordonnier A, Deruelle P, Guery B. Vaccinal status of healthcare students in Lille. *Med Mal Infect* 2013;43:114–7.
- [121] O’Reilly F, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam J, Noone P. Practical prevention of nosocomial influenza transmission, ‘‘a hierarchical control’’ issue. *Occup Med* 2015;65:696–700.
- [122] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36–44.
- [123] Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, Jiang Y, Shah DP, Thomas G, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control* 2016;44:1016–21.
- [124] De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, Gardam M, Lemieux C, Yassi A, et al. Influenza vaccination of healthcare workers: critical analysis of the evidence for patient benefit underpinning policies of enforcement. *Plos One* 2017;12:e0163586.
- [125] Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:14001–6.
- [126] McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Meece JK, McClure DL, Friedrich TC, et al. Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis* 2014;59:1375–85.
- [127] Saito N, Komori K, Suzuki M, Morimoto K, Kishikawa T, Yasaka T, et al. Negative impact of prior influenza vaccination on current influenza vaccination among people infected and not infected in prior season: a test-negative case-control study in Japan. *Vaccine* 2017;35:687–93.
- [128] Marcu A, Rubinstein H, Michie S, Yardley L. Accounting for personal and professional choices for pandemic influenza vaccination amongst English healthcare workers. *Vaccine* 2015;33:2267–72.
- [129] Kadi Z, Atif M-L, Brenet A, Izoard S, Astagneau P. Barriers of influenza vaccination in health care personnel in France. *Am J Infect Control* 2016;44:361–2.
- [130] Vasilevska M, Ku J, Fisman DN. Factors associated with healthcare worker acceptance of vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:699–708.

- [131] Edwards F, Masick KD, Armellino D. Impact of the flu mask regulation on health care personnel influenza vaccine acceptance rates. *Am J Infect Control* 2016;44:1154–7.
- [132] Dorribo V, Lazor-Blanchet C, Hugli O, Zanetti G. Health care workers' influenza vaccination: motivations and mandatory mask policy. *Occup Med* 2015;65:739–45.
- [133] Arvin AM. *Varicella-zoster* virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–81.
- [134] Apisarnthanarak A, Kitphati R, Tawatsupha P, Thongphubeth K, Apisarnthanarak P, Mundy LM. Outbreak of varicella-zoster virus infection among Thai healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:430–4.
- [135] Antela A, Fortún J, Navas E, Hermida JM, Fernández-Muñoz R, Guerrero A. [Nosocomial varicella: study of an epidemic outbreak among immunosuppressed patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:357–60.
- [136] Wu M-F, Yang Y-W, Lin W-Y, Chang C-Y, Soon M-S, Liu C-E. Varicella zoster virus infection among healthcare workers in Taiwan: seroprevalence and predictive value of history of varicella infection. *J Hosp Infect* 2012;80:162–7.
- [137] Kang J-H, Park YS, Park SY, Kim SB, Ko K-P, Seo Y-H. Varicella seroprevalence among health care workers in Korea: validity of self-reported history and cost-effectiveness of prevaccination screening. *Am J Infect Control* 2014;42:885–7.
- [138] Urbiztondo L, Bayas JM, Broner S, Costa J, Esteve M, Campins M, et al. Varicella-zoster virus immunity among health care workers in Catalonia. *Vaccine* 2014;32:5945–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.055>.
- [139] Almuneef M, Memish ZA, Abbas ME, Balkhy HH. Screening healthcare workers for varicella-zoster virus: can we trust the history? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:595–8.
- [140] Ndumbe PM, Cradock-Watson JE, MacQueen S, Dunn H, Holzel H, André F, et al. Immunisation of nurses with a live varicella vaccine. *Lancet Lond Engl* 1985;1:1144–7.
- [141] Chodick G, Ashkenazi S, Livni G, Lerman Y. Cost-effectiveness of varicella vaccination of healthcare workers. *Vaccine* 2005;23:5064–72.
- [142] Guide pour l'immunisation en post-exposition : vaccination et immunoglobulines. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548> [accès au site le 31/01/2017].
- [143] Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996;334:549–54.
- [144] Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;258:1197–206.
- [145] Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA, Al-Mugti H, Aloraini MS, et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah – a link to health care facilities. *N Engl J Med* 2015;372:846–54.
- [146] Al-Gethamy M, Corman VM, Hussain R, Al-Tawfiq JA, Drosten C, Memish ZA. A case of long-term excretion and subclinical infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus in a healthcare worker. *Clin Infect Dis* 2015;60:973–4. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu1135>.
- [147] Home AMR review. <https://amr-review.org/> [accès au site le 24/01/2017].
- [148] Bratzler DW, Houck PM, Jiang H, Nsa W, Shook C, Moore L, et al. Failure to vaccinate Medicare inpatients: a missed opportunity. *Arch Intern Med* 2002;162:2349–56.
- [149] Walton S, Elliman D, Bedford H. Missed opportunities to vaccinate children admitted to a paediatric tertiary hospital. *Arch Dis Child* 2007;92:620–2.
- [150] Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century society. *Nat Rev Immunol* 2011;11:865–72.