

VACCINS BACTERIENS ET SEROTHERAPIE

I. Introduction :

- Maladies infectieuses : Gros problème de santé publique dans le monde.
- Parmi les moyens de lutte contre ces maladies : antibiotiques (rôle curatif) et les vaccins : (rôle préventif).
- Un grand nombre de maladies infectieuses entraînent une protection plus ou moins longue.
- D'où la recherche de moyens pour obtenir une immunité artificielle sans encourir les risques de la maladie et de ses séquelles.
- Deux méthodes efficaces :
 - Avec collaboration de l'organisme (immunité active) = Vaccination
 - Sans collaboration de l'organisme (immunité passive) = Sérothérapie

II. Historique :

En Chine (Variole endémique il y a 1000 ans) Observation : les survivants des épidémies sont protégés d'une nouvelle infection (varioloisation, mais taux de mortalité élevé).

Edward JENNER en 1796 utilise la vaccine (virus apparenté à la variole : Cowpox) pour prévenir la variole : Ce fut la première immunisation rationnelle organisée.

Louis PASTEUR, à la fin du 19ème siècle établit scientifiquement le principe général de la Vaccination. L'atténuation de la virulence au laboratoire a abouti à de nombreuses applications dont la 1ère vaccination anti-rabique humaine administrée avec succès à l'enfant Joseph MEISTER le 6 juillet 1885.

Depuis ce temps la vaccination a beaucoup contribué au recul de certaines infections épidémiques (l'éradication complète de la variole en 1980).

II. Définition de la vaccination :

C'est l'introduction chez un individu (réceptif) d'une préparation antigénique (vaccin) dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé de manière à créer une réponse immunitaire (artificielle) spécifique, solide et durable capable de le protéger contre la survenue de l'infection (naturelle) liée à cette agent infectieux, on parle alors d'immunisation active spécifique.

Les vaccins doivent entraîner une immunisation sans toutefois provoquer la maladie ; il n'est donc pas possible d'utiliser les bactéries ou virus dans leur état normal, il est nécessaire de les modifier pour qu'ils perdent leur pouvoir pathogène tout en gardant leur pouvoir immunogène.

- La vaccination = Antigène réalise une immunoprophylaxie active. La protection qu'elle induit est différée et durable.
- A l'inverse la séroprévention ou la sérothérapie = immunoglobulines relève de l'immunoprophylaxie passive et induit une protection immédiate mais transitoire.

Il existe deux types de vaccins : Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse. Les vaccins thérapeutiques permettent quant à eux d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer.

Le vaccin thérapeutique n'est pas destiné à protéger un individu contre une infection, mais à **l'aider à lutter contre une maladie en stimulant son système immunitaire**. La méthode consiste à injecter un facteur capable de **déverrouiller le système immunitaire grippé par des mécanismes de la maladie**. Ce facteur peut être : des antigènes microbiens ou tumoraux, des cellules immunitaires modifiées ou encore des molécules facilitant la tâche du système immunitaire. Cette approche thérapeutique connaît un véritable engouement **en cancérologie**, avec des résultats prometteurs. Des essais ont également lieu **en infectiologie**, notamment pour lutter contre l'infection chronique par le VIH. Dans ce cas, l'objectif est de parvenir à maintenir durablement la charge virale des patients au plus bas niveau possible, en stimulant leur système immunitaire contre les cellules qui hébergent le virus.

III. Bases immunologiques de la vaccination :

La vaccination déclenche une réponse immunitaire d'ordre humoral, cellulaire ou les deux, (identique à la réponse de l'organisme contre les affections virales ou bactériennes).

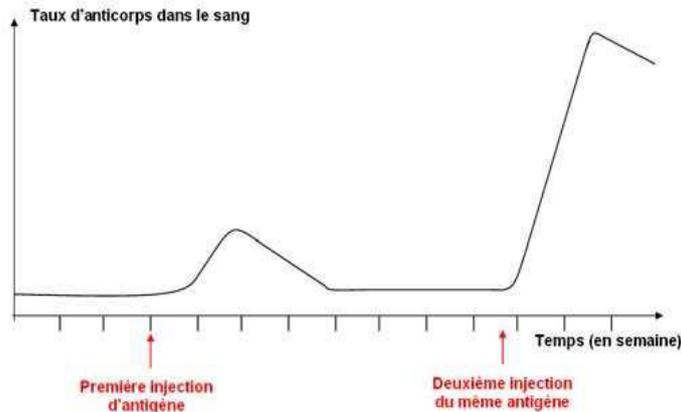
- Les macrophages : phagocytent l'antigène et facilitent sa présentation aux autres cellules immunocompétentes.
- Les lymphocytes T : (différentiation dépend du thymus) sont le support de l'immunité à médiation cellulaire et de la mémoire immunologique
- Les lymphocytes B : (origine médullaire), se différencient en plasmocytes producteurs d'Ig spécifiques (IgM, IgG et IgA), support de l'immunité humorale.

Réponse immunitaire primaire et secondaire :

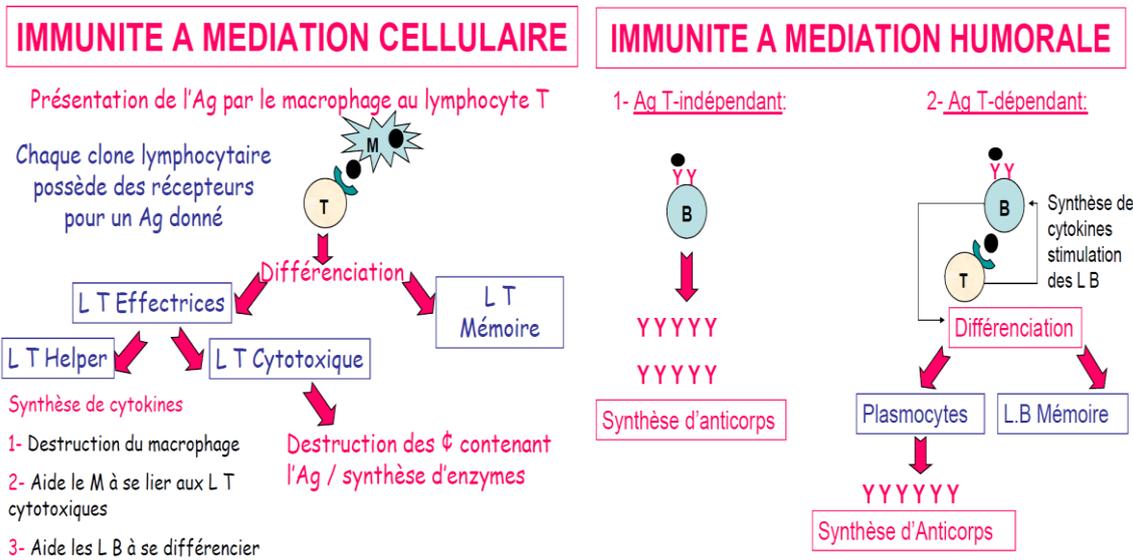
*Le premier contact avec l'antigène → réponse primaire (ascension différée et lente des anticorps IgM + + +) qui culmine entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine à un niveau faible, pour décroître ensuite rapidement.

*Un contact ultérieur avec le même Ag → réponse secondaire, mettant en œuvre la mémoire immunologique, thymodépendante (ascension rapide en quelques jours, importante et durable des anticorps protecteur essentiellement IgG, IgA) = effet de rappel.

Production d'anticorps en fonction du temps et en fonction de deux contacts avec un même antigène.



- C'est le cas pour les vaccins inactivés protéiques (anatoxines)
- Pour les vaccins polysaccharidiques : la réponse immunitaire est thymo-indépendante, sans véritable effet rappel (vaccins généralement protecteurs après l'âge de 2 ans).
La conjugaison : polysaccharide + protéine améliore la réponse : protection dès les 1^{ers} mois de la vie avec effet rappel.
- Pour les vaccins vivants : Du fait qu'ils se multiplient et diffusent habituellement dans l'organisme, induisent une protection immunitaire accélérée et prolongée.



- La source est la plus souvent constituée de germes humains atténués par passage sur des milieux de culture successifs : la rougeole, rubéole, oreillons....
- D'autres sont préparés à partir des souches pathogènes pour l'animale et proches des souches humaines : BCG, la variole
- D'autres sont préparés par des procédés de recombinaison génétique : virus qui perd son caractère pathogène tout en conservant ses propriétés antigéniques : vaccin grippal atténué

* Elles provoquent une infection inapparente (sans signes pathologiques) en stimulant de façon prolongée l'immunité spécifique surtout cellulaire.

* les avantages des vaccins atténués :

- Très bonne immunité cellulaire, humorale et même locale.
- Reproduire une réaction proche de celle engendrée par la maladie naturelle : efficacité importante et de durée prolongée avec un nombre réduit de doses
- Nécessite une faible charge antigénique
- Réponse durable après une seule administration
- Protection collective (polio)
- Cout modéré.
- Ne nécessite pas d'adjuvant

* les inconvénients :

- fragilité (respect de la chaîne de froid +4°)
- Contre indiqués en cas d'immunodépression congénitale ou acquise (VIH, Kc, Immunosuppresseurs) et chez la femme enceinte.
- Possibilité de mutations réverses : virulence.

B. Vaccins inertes :

* Ils ne contiennent aucun matériel vivant, ils sont préparés selon trois modalités :

1) Les vaccins à germes entiers :

Ils contiennent la bactérie ou le virus entier mais inactivé par un procédé chimique ou physique : vaccin contre l'hépatite A, la poliomyélite injectable, la rage, vaccin anticoquelucheux

2) Vaccins sous unitaires :

Ces vaccins utilisent la fraction du pathogène qui a été identifiée comme responsable de la réaction immune. Cet antigène purifié est produit soit par extraction, soit par génie génétique. Ces vaccins sont bien tolérés mais nécessitent l'adjonction d'un adjuvant pour être efficaces, on en distingue plusieurs catégories :

- Les anatoxines : de toxines bactériennes modifiées par des procédés chimiques ou physiques : vaccin antitétanique, antidiphtérique
- Vaccins sous-unitaires protéiques et pseudo-particules virales : ils sont constitués par les protéines cibles de la réponse immune, c'est le cas des vaccins coquelucheux acellulaire, vaccin contre le choléra, méningocoque B, les papillomavirus, contre l'hépatite B (HBs)
- Vaccins polysaccharidiques :
Ils sont dirigés contre les sucres d'enveloppe ou de la capsule : vaccin contre *Haemophilus influenzae b*, le pneumocoque, méningocoques, *Salmonella typhi*.

NB : vaccins polysaccharidiques non conjugués → immunité thymo-indépendante, donc peu immunogènes, inefficaces pour les enfants de moins de 2 ans.

- Vaccins conjugués : le processus de conjugaison consiste à fixer les Ag polysaccharidiques sur une protéine porteuse (anatoxine diphtérique ou tétanique), cet ensemble empruntant la voie de l'immunité cellulaire, beaucoup plus efficace et mature dès les premiers mois de la vie : vaccin contre l'Hib, les vaccins pneumococciques conjugués, méningocoques C conjugués et meningococciques conjugués quadrivalents A, C, Y, W.

- Adjonction d'un adjuvant : substance qui a pour rôle de stimuler la réponse immunitaire ex. Hydroxyde ou Phosphate d'aluminium (libération prolongée du vaccin + réaction non spécifique locale).

* les avantages des vaccins inertes :

- Innocuité : utilisation possible chez les immunodéprimés et la femme enceinte.
- Stabilité : pas de problème de conservation.
- Peuvent être associées (Vaccins combinés)

*les inconvénients :

- Nécessitent des rappels pour avoir une immunisation suffisante et durable.
- Plus coûteux.
- Protection individuelle

La composition du vaccin :

En plus du/des antigène(s) microbien(s) qui en constitue(nt) le principe actif, un vaccin contient :

- Des **stabilisateurs** qui garantissent le maintien de la qualité du vaccin après sa production. Ils empêchent la dégradation de l'agent pathogène ou de ses fragments, empêchent leur adhésion aux parois du flacon... Il s'agit le plus souvent de sucres (lactose, saccharose), d'acides aminés (glycine) ou de protéines (albumine, gélatine).
- Des **conservateurs** qui préviennent toute prolifération bactérienne ou fongique.
- Un **diluant**, le plus souvent de l'eau ou une solution saline stérile, pour diluer le vaccin avant son administration.
- Et, le plus souvent sauf pour les vaccins vivants atténués, un **adjuvant** utilisé pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien.

Les adjuvants stimulent la réponse immunitaire innée nécessaire à l'activation de la réponse spécifique dont dépend le succès de la vaccination. Les vaccins vivants sont très immunogènes et se passent d'adjuvant. Mais la plupart des autres vaccins ne provoquent pas de réponse innée suffisante, d'où la nécessité d'ajouter un adjuvant. Les adjuvants peuvent en outre permettre de **limiter les doses d'antigènes à administrer**, de **réduire le nombre d'injections nécessaires** pour une bonne immunisation, ou encore renforcer la **réponse immunitaire chez les faibles répondeurs** (personnes immunodéprimées, âgées...).

Les adjuvants les plus utilisés compte tenu de nombreuses données en faveur de leur sécurité sont les **sels d'aluminium**. Et depuis les années 90, de nouveaux adjuvants ont vu le jour : le **squalène** (précurseur des stéroïdes), des **dérivés bactériens** ou encore des **vésicules artificielles** composées de lipides et incluant ou non des protéines virales (liposomes et virosomes). Ils sont développés pour les situations où l'aluminium n'est pas efficace (par

exemple dans le vaccin contre la grippe) ou pour augmenter encore l'effet de l'aluminium (par exemple dans l'un des vaccins anti-HPV).

Les objectifs de la vaccination :

Un bénéfice individuel, mais aussi collectif

La diffusion d'une maladie contagieuse au sein d'une population est directement liée à la proportion de sujets susceptibles de la contracter : ainsi, **plus le nombre de personnes vaccinées augmente, plus le risque de transmission diminue**. Et lorsque ce nombre devient très important, les personnes immunisées font barrage entre les individus contagieux et les individus non immunisés. Le pathogène cesse alors de circuler dans la population. **Une telle protection de groupe protège donc les sujets vaccinés, mais aussi les non vaccinés.**

Cette stratégie a déjà permis d'**éliminer la variole**, en France et à travers le monde. Elle permet en outre de **limiter la diffusion de nombreux autres germes** et pourrait **conduire à l'élimination de maladies comme la rougeole ou l'hépatite B**. L'OMS a élaboré un [plan d'action](#) en ce sens.

V. Principaux vaccins bactériens :

1) BCG (vaccin antituberculeux) :

- Prévention contre les formes graves de tuberculose : les méningites tuberculeuses et les miliaires ;
- Bacille de Calmette et Guérin (1927) : vaccin vivant atténué
- Caractéristique du vaccin : dérive d'une souche de *Mycobacterium bovis* par atténuation de la virulence (230 passages sur pomme de terre biliée et glycérolisée -13 ans-)
- Conservation entre 2°C et 8°C, pas de congélation
- Injection par voie intradermique : avant-bras
- Population à vacciner : à la naissance et chez l'enfant sans cicatrice vaccinale.
- Effets secondaires rares (abcès, adénopathies, Bécégite généralisée...)
- Contres indications : corticothérapie, traitement immunosuppresseur, cancer, immunodépression, infection par le VIH ou nouveau-né de mère VIH+
- Protection : plusieurs décennies

2/ Vaccin antioquelucheux :

a) Vaccin antioquelucheux inactivé (entier) :

- Prévention contre la coqueluche
- Caractéristique du vaccin : préparation à partir d'une culture de *Bordetella pertussis*, inactivé par la chaleur.
- Conservation à +4°C, pas de congélation
- Utilisation en combinaison : Vaccin pentavalent DTCOq+Hib+HVB
- Tolérance : MAUVAISE : réactions locales, hyperthermie, convulsions..
- Age de la vaccination : la 1^{ère} dose à l'âge de 2 mois, suivie de deux doses de rappel à l'âge de 4 mois et 12 mois.
- Administration par voie IM.

b) Vaccin antioquelucheux acellulaire :

Dr Benkhemissa JUIN 2022

- Caractéristiques du vaccin : préparation faite d'antigènes purifiés : toxine pertussique (PT) + Fimbriae (FIM2 et FIM 3) + Pertactine
- Adjuvant : Sels d'Aluminium
- Conservation à +4°C, pas de congélation
- Utilisation en combinaison : Vaccin pentavalent DTCoq+Hib+HVB
- Tolérance MEILLEURE

3) Vaccins à anatoxines :

a) Vaccin antidiphtérique :

- Prévention contre la diphtérie
- Caractéristique du vaccin : préparation antigénique d'anatoxine diphtérique traitée par le formol - Adjonction d'un adjuvant : Hydroxyde d'Aluminium
- Conservation entre 2°C et 8°C, pas de congélation
- Utilisation en association : Vaccin pentavalent
- Utilisation à 2, 4, 12 mois.
- Tolérance : réactions locales, hyperthermie, malaise...
- Contres indications : Allergie ou hypersensibilité lors de la 1^{ère} dose

b) Vaccin antitétanique :

- Prévention du tétanos et tétanos néonatal par vaccination des femmes enceintes ou en âge de procréer.
- Caractéristiques du vaccin : préparation antigénique d'anatoxine tétanique traitée par le formol- Adjonction d'un adjuvant : Hydroxyde d'Aluminium
- Conservation à +4°C, pas de congélation
- Utilisation en association ; Vaccin pentavalent
- Utilisation à 2, 4, 12 mois.
- Tolérance : réactions locales, douleur, rougeur

4) Vaccin anti-*Haemophilus influenzae b*:

- Virulence liée au Polyribosyl-ribitol phosphate (PRP)
- Vaccin composé du PRP conjugué à une protéine (l'anatoxine tétanique : PRP-T) :
- Association avec le DTCoq-Hib-HVB.
- Age : 2 mois, 4 mois, 12 mois.

5) Vaccins anti-pneumococciques :

- * Vaccins polysidiques conjugués : il en existe plusieurs selon le nombre de sérotypes inclus dans le vaccin : 5 valences, 7, 9, 11, 13
- Le choix du vaccin dépend de la prévalence des sérotypes, qui est variable d'un pays à l'autre.
- Calendrier vaccinal algérien : Le vaccin polysidique conjugué à 13 valences : sérotypes : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
- Fait de 13 polysaccharides capsulaires purifiés de *S.pneumoniae* fixés à une protéine (anatoxine diphtérique)
- Vaccination par voie IM
- Age de 2 mois, 4 mois puis rappel à 12 mois.

*Vaccin polysidique non conjugué à 23 valences :

- composé de polysides capsulaires

Dr Benkhemissa JUIN 2022

- non immunogène avant 2 ans à cause de l'immaturité immunologique à cet âge.
- renferme 23 valences.
- 1 injection SC ou IM, rappel après 3-5 ans
- Recommandé chez les sujets de plus de 5 ans : splénectomisés, drépanocytaires homozygotes, insuffisants respiratoires et cardiaques, syndrome néphrotique...

6) Vaccins Anti-meningococcique :

Les polysaccharides capsulaires sont utilisés comme des antigènes vaccinaux dans les vaccins contre le méningocoque A, C, W, Y. actuellement sont commercialisés : vaccin contre le méningocoque C conjugué, vaccin bivalent A+C, vaccin tétravalent A, C, W, Y, le vaccin monovalent A conjugué

Les polysaccharides capsulaires du méningocoque B sont faiblement immunogènes, utilisation des vésicules de la membrane externe qui incorporent les lipoprotéines (porA, porB) comme des antigènes vaccinaux, vaccin (Bexsero), mais la protection serait de courte durée ?

Utilisation :

- Vaccination des sujets contact de malade : (A+C)
- Vaccination de personnel soignant : Tétravalent
- Vaccination en cas d'épidémie : A+C
- Vaccination des pèlerins et les voyageurs en zones à risque (Afrique) : Tétravalent
- Enfant en bas âge : à partir de 2 ans sauf si contact avec malade

Vaccin méningococcique C conjugué : conjugué à une protéine de la toxine diphtérique ou tétanique - Immunisation possible à un âge <2ans. Vaccination recommandée pour les groupes à risque : splénectomisés, déficit en fractions du complément, sujets contact, sujets résidant en zones d'endémie

VI. les effets indésirables des vaccins :

- Réactions précoces : Avec les vaccins inactivés : Locales (douleur, infiltrations), ou générales (fièvre).
- Réactions tardives : (vaccins viraux) : fièvre, arthralgies
- Incidents : Nodules sous cutanés (DTCoq), Becegite avec adénite, convulsion hyperthermique (Coq)

VIII. De nouvelles stratégies de conception

Plusieurs pistes sont explorées pour rendre les vaccins plus efficaces ou pour en créer de nouveaux, en particulier contre des agents infectieux qu'on ne sait pas inactiver :

- **la neutralisation par génie génétique** : Il s'agit de rendre une souche infectieuse inoffensive en inactivant les gènes qui le rendent pathogène.
- **les vaccins recombinants et les microbes " présents "** : Cette technique consiste à faire exprimer des antigènes de différents agents pathogènes par un seul et unique germe, le plus souvent un virus anodin qui servirait de vecteur.
- **la vaccination génétique** : Cette variante de la thérapie génique consiste à administrer un fragment d'ADN codant pour un antigène vaccinal directement dans des cellules de la personne à vacciner.

- **les vaccins chimériques** : Cette technique consiste à insérer des gènes du virus contre lequel on veut induire une réponse immunitaire dans le génome d'une souche vaccinale efficace, déjà utilisée en routine. C'est le cas du vaccin contre la [dengue](#) qui sera commercialisé d'ici 2016. Il est composé du cœur du virus de la fièvre jaune et d'une enveloppe comprenant des protéines des quatre virus de la dengue. Cette approche est également utilisée pour développer des vaccins contre le [virus du Nil occidental](#) et contre celui de l'encéphalite japonaise. Un vaccin chimérique contre le virus Ebola, élaboré à partir du vaccin contre la rougeole, est également en développement à l'[Institut Pasteur](#).

VII. Calendrier vaccinal algérien : 24/04/2016

Age	Vaccins
Naissance	BCG + VPO + HVB
2 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
3 mois	VPI
4 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
11 mois	ROR
12 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + Anti pneumococcique
18 mois	ROR
6 ans	DTC VPO
11-13 ans	DT + VPO
16-18 ans	dT
Tous les 10 ans à partir de 18 ans	dT

VPO : Vaccin Polio Oral

ROR : Vaccin Rougeole – Oreillon - Rubeole

dT: Vaccin anti-diphtérique à faible dose pour adulte – anti-tétanique.

SEROTHERAPIE

1) Définition :

- Chez les non immunisés, la réaction du système immunitaire est trop lente et la maladie se déclare, d'où l'intérêt de l'immunisation passive (injection d'anticorps = immunoglobulines) Ces anticorps étrangers peuvent immédiatement : s'attaquer à l'agent pathogène, atténuer l'évolution de la maladie, et même empêcher la maladie de se déclarer.
- La protection passive est de courte durée : les anticorps importés sont éliminés au bout de quelques semaines.
- Pas de protection contre une deuxième infection.
- Risque de provoquer des effets secondaires.

Donc : c'est l'administration à titre préventif (séroprévention, séroprophylaxie) ou curatif (sérothérapie) d'immunoglobulines d'origine humaine (sérum homologue) ou animale (sérum hétérologue).

- * Immunisation passive :
- * Efficacité immédiate
- * Courte durée

2) Historique :

En 1894, Émile Roux, bactériologiste et immunologiste proche collaborateur de Louis Pasteur :

- Injection à un cheval des doses croissantes de toxine diphtérique,
- Apparition de grandes quantités d'anticorps antidiphtériques.
- Injection de ce sérum de cheval "hyperimmunisé" à des malades atteints de la diphtérie.
- Un grand nombre de malades guérissent
- la sérothérapie humaine est née.

3) Classification :

Il existe deux types de sérum :

→ Sérums standards ou polyvalents : sont obtenus à partir d'immunoglobulines standards ou polyvalentes (IgG) qui sont des préparations contenant l'ensemble des anticorps du sujet adulte

→ Sérums spécifiques Les immunoglobulines spécifiques (IgG, IgM, IgA) : sont obtenues à partir de sujets qui ont été hyperimmunisés par des vaccinations que l'on a répétées. Il peut s'agir également de donneurs sélectionnés car contenant une grande quantité d'anticorps dans leur sang (Ex : anticorps dirigés contre la coqueluche, l'hépatite B, les oreillons, la diphtérie, la rougeole, la rage, la rubéole, la varicelle, tétanos et le zona)

Ces sérums peuvent être d'origine animale ou humaine.

- a) **Sérum hétérologue** : c'est-à-dire d'origine animale, c'est un sérum qui a été préparé à partir du sérum sanguin d'animaux tels que le mouton ou le cheval++. Ces animaux ont été préalablement immunisés par un antigène donné. Durée d'action : quelques heures à 2 semaines
- b) **Sérum homologue** : c'est-à-dire d'origine humaine, il est constitué d'immunoglobulines qui ont été préparées à partir du plasma de donneurs ayant développé la même maladie ou immunisés par un antigène (vaccin). Ces substances possèdent l'avantage d'être mieux tolérées par le receveur que les sérums hétérologues. Durée d'action : 3 à 6 semaines.

Ex : Antitoxine botulique d'origine équine A, B, E (IV)
Antitoxine diphtérique purifiée d'origine équine
Immunoglobuline anti-tétanique humaine (IM)

4) Effets indésirables : surtout pour les sérums hétérologues

- Accidents précoces : d'hypersensibilité d'apparition brutale : réaction locale, urticaire, œdème de Quincke voire choc anaphylactique.
- Accidents tardifs : la maladie sérique, elle, apparaît entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jour de l'injection. Les signes sont ceux de toute allergie (fièvre, urticaire, œdèmes, arthralgie, arthrites, adénopathies, splénomégalie, protéinurie), elles sont bénignes.

5) Mode d'administration :

- *Voies sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.
- *Méthode de BESREDKA : Injection de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure de 0,10 ml puis 0,25 ml puis le reste de la dose de sérum.
- *Compléter l'immunisation passive par une vaccination quand c'est possible

6) Conservation :

A l'abri de lumière, +4°C, ne jamais congeler.

7) Autres applications :

- * Immunoglobuline anti-Rhésus
- * Immunoglobulines anti venin
- * Immunoglobulines contre les rejets de greffes, traitement de certains lymphomes, lors d'une intoxication (digoxine).

**COMPARAISON DES NOTIONS :
VACCINATION, SÉROPROPHYLAXIE ET SÉROTHÉRAPIE**

	Vaccination	Séroprophylaxie	Sérothérapie
Moyens de	Prévention	Prévention	Traitement
Maladie infectieuse	Non contractée	Contractée (ou non) et non déclarée	Contractée et déclarée
Administration	Antigène immunogène, non virulent	Anticorps protecteurs	Anticorps protecteurs
Apport d'anticorps	Endogène et durable	Exogène et passager	Exogène et passager
Protection	Au bout de 15 jours	Immédiate	Immédiate
Immunité	Active	Passive	Passive