

# La vaccination antivariolique : mise au point

## *Smallpox vaccination : update*

● T. Mourez\*, C. Maslo\*\*

**D**epuis son éradication, officialisée en 1980 par l'OMS (1), le virus de la variole n'est conservé, à des fins de recherche, que dans deux laboratoires autorisés dans le monde : le Center for Disease Control and Prevention d'Atlanta (États-Unis), et le Russian State Centre for Research on Virology and Biotechnology de Novosibirsk (Russie). Depuis lors, la vaccination antivariolique a été abandonnée, en l'absence de risque d'épidémie. Mais, depuis le 11 septembre 2001, les spécialistes en bioterrorisme, en contact avec les autorités sanitaires internationales et les milieux du renseignement, s'accordent à considérer la variole comme une des menaces les plus graves, même si sa probabilité d'utilisation est faible (2).

La variole se transmet par contact direct de personne à personne, à partir de gouttelettes du rhinopharynx ou par l'échange d'objets contaminés pendant la phase prééruptive ou les premiers jours de l'éruption.

La vaccination est à l'heure actuelle la seule mesure de protection contre cette maladie, mortelle dans environ 30 % des cas. On sait, à partir des expériences du passé, que la vaccination, en association avec des mesures d'isolement, est efficace pour limiter la propagation épidémique de la variole (3, 4).

### LE VACCIN

Les différents vaccins utilisés sont des vaccins vivants atténués, préparés à partir d'isolats de virus de la vaccine. Tout comme le virus de la variole, le virus de la vaccine est un orthopoxvirus, virus enveloppé à ADN bicaténaire (5). C'est un virus vétérinaire infectant le bétail qui se transmet accidentellement à l'homme en contact avec les animaux malades (éleveurs, vétérinaires, etc.). C'est Edward Jenner, un médecin anglais du XVIII<sup>e</sup> siècle, qui fit le premier le rapprochement entre l'infection par le virus de la vaccine et la résistance à la variole (6). C'est pourquoi, en 1796, il commença ses premières expériences d'inoculation à la population générale, lui conférant ainsi une immunité durable contre la variole. Le mot vaccine, qui par extension donnera le terme de vaccination, vient d'ailleurs de *vacca*, la vache, en latin.

Les multiples souches du virus de la vaccine ont des virulences diverses et un pouvoir immunogène différent. La souche disponible en France est la souche *Lister/Elstree*, la plus utilisée dans le monde, alors que le vaccin américain contient la souche *NYCBOH* (*New York City Board of Health*). Les vaccins actuellement disponibles en France sont le vaccin fabriqué par l'Institut Pourquier, utilisé avant l'arrêt de la vaccination, et le vaccin purifié et stabilisé liquide préparé sur cultures cellulaires par Aventis-Pasteur. Le vaccin de l'Institut Pourquier se présente sous une forme purifiée, lyophilisée, concentrée à environ 10<sup>8</sup> pfu/ml (*pock forming unit/ml*), conservée à -20 °C. Le solvant est un soluté glycéiné à 50 %. Sa stabilité dans le temps est excellente (plusieurs dizaines d'années, comme en attestent les récentes évaluations de l'AFSSAPS). Il est conditionné en ampoules de verre qui contiennent chacune 130 ou 400 doses vaccinales. Après reconstitution, le vaccin doit être conservé de préférence entre +2 °C et +8 °C, et utilisé dans les 24 heures. Un vaccin décongelé ne doit jamais être recongelé. D'autres vaccins sont disponibles et produits à l'étranger (vaccin Baxter, notamment).

La vaccination est effectuée en une seule fois par scarification à travers une goutte de vaccin ou par piqûres multiples. Actuellement, la technique retenue est celle des piqûres multiples, à l'aide d'une aiguille bifurquée stérile préalablement plongée dans la suspension de virus (7). La peau ne doit pas être désinfectée avant l'injection, car l'utilisation d'un désinfectant pourrait tuer le virus vaccinal.

### INDICATIONS DE LA VACCINATION

La vaccination antivariolique est indiquée pour la prévention de la variole humaine. Elle peut être mise en œuvre dans les quatre jours suivant le contact avec un sujet infecté, en raison de la rapidité de la réponse immunitaire vis-à-vis de la vaccine et de la période d'incubation de la variole chez l'homme (8) ; dans ce cas, elle atténue ou évite la survenue de l'infection. La vaccination antivariolique a été obligatoire en France entre 1901 et 1979 (loi du 2 juillet 1979) pour la primovaccination (avant l'âge de 2 ans), et pour les rappels à 11 ans, 21 ans et tous les trois ans pour les voyageurs, jusqu'en 1984 (loi du 3 mai 1984). En France, les personnes âgées de moins de 24 ans n'ont donc jamais été vaccinées, et celles entre 24 et 32 ans n'ont eu qu'une primovaccination.

\* SEQASS, AP-HP, 75100 Paris Cedex.

\*\* Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Louis, Paris.

L'article L.3111-8 du Code de la santé publique 2001 stipule que : "En cas de guerre, de calamité publique, d'épidémie ou de menace d'épidémie, la vaccination ou la revaccination anti-variolique peut être rendue obligatoire par décret ou par arrêtés préfectoraux pour toute personne quel que soit son âge".

### RÉPONSE IMMUNITAIRE ET DURÉE DE LA COUVERTURE VACCINALE

Lors de l'infection par le virus de la vaccine, on peut mettre en évidence une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire.

Plusieurs évaluations ont été entreprises par le passé. La protection vaccinale apparaît par l'intermédiaire d'anticorps neutralisants et d'anticorps inhibant l'hémagglutination à partir du 10<sup>e</sup> jour suivant la primovaccination, et à partir du 7<sup>e</sup> jour en cas de revaccination. Des anticorps fixant le complément sont également détectés chez la moitié des personnes vaccinées. Dans plus de 80 % des cas, les anticorps neutralisants sont décelables 20 ans après la vaccination. Les autres anticorps disparaissent généralement dans les 6 mois après la vaccination. L'observation empirique laisse penser que les personnes vaccinées sont protégées pour une durée de 3 ans, et l'on considérerait que la revaccination était nécessaire tous les 3 à 10 ans (3). La réponse en anticorps est plus intense dans les cas de revaccination. Des études américaines récentes montrent que chez la majorité des sujets présentant une réaction vésiculeuse, faisant suite à la vaccination, on pouvait observer une réponse anticorps, une réponse des cellules T cytotoxiques et une production d'interféron  $\gamma$  significatives (9, 10).

### ÉVOLUTION DE LA LÉSION VACCINALE

La vaccination s'effectue préférentiellement au bras en évitant les zones de frottement. L'évolution typique est observée lors de la primovaccination (7). La lésion locale apparaît au point de vaccination dans les 3 jours qui suivent et correspond à l'infection locale des tissus par le virus de la vaccine ainsi que la réaction immunitaire de l'hôte. Du 7<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour, elle prend l'aspect d'une pustule accompagnée d'un érythème, parfois prurigineux, et d'une adénopathie localisée. Une croûte, contenant du virus jusqu'au 19<sup>e</sup> jour, se forme à partir du 14<sup>e</sup> jour et tombe en général au 21<sup>e</sup> jour, laissant une cicatrice caufrée.

Des signes généraux (fièvre, malaise, céphalées) et rashes cutanés sont fréquemment observés au cours de la deuxième semaine d'évolution.

Lors d'une revaccination, l'évolution de la lésion est parfois plus précoce et plus rapide, et la réaction générale est souvent atténuée en raison de l'immunité résiduelle.

L'absence de réaction traduit un échec de la vaccination chez les sujets non vaccinés et chez les vaccinés.

### CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à la vaccination concernent la personne à vacciner et, dans une moindre mesure, son entourage proche, compte tenu de la présence du virus de la vaccine dans la lésion (jusqu'à la disparition de la croûte) (2, 7, 11). Les personnes chez qui la vaccination est contre-indiquée sont :

✓ Les personnes présentant une immunodépression primaire et secondaire :

- les patients séropositifs pour le VIH ;
- les patients présentant une pathologie maligne, notamment les hémopathies ;
- les personnes suivant un traitement immunodépresseur ou modulateur (corticothérapie par voie générale, chimiothérapie anticancéreuse, traitement du rejet de greffe...) [1] ;
- toute personne ayant un trouble du système immunitaire : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, neutropénie, agranulocytose, granulomatose septique chronique, maladie auto-immune, antécédents de maladie de Hodgkin, etc.

✓ Les personnes présentant une affection dermatologique aiguë ou chronique :

- toute personne ayant un eczéma en évolution ou une dermatite atopique, un psoriasis étendu en poussée, une maladie de Darier, un pityriasis rubra pilaris, un pemphigus foliacé, un lichen plan bulleux, une toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), et les personnes ayant des antécédents de ces pathologies, en raison du risque de développer un *eczema vaccinatum* ;
- certaines affections contre-indiquent temporairement la vaccination : brûlures, impétigo, varicelle, zona, herpès, acné sévère, pyodermites, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation ;
- les personnes allergiques aux composés suivants : vert brillant, phénol, érythromycine, qui entrent dans la composition de la préparation vaccinale du vaccin de l'Institut Pourquier, et celles ayant déjà eu une réaction allergique à la suite d'une vaccination anti-variolique antérieure.

✓ Les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse dans le mois suivant la vaccination, car le vaccin est un virus vivant atténué, et il existe un risque de vaccine foetale.

✓ Les enfants de moins d'un an.

✓ Les patients ayant une maladie infectieuse aiguë en cours.

✓ Dans une moindre mesure, toute personne présentant une maladie du système nerveux central.

En dehors d'un contexte de vaccination d'urgence, un bilan de pré-vaccination doit être prescrit, comprenant au moins une sérologie VIH, un dosage des  $\beta$ -HCG, et une numération formule sanguine pour écarter un risque de leucémie lymphoïde chronique asymptomatique.

Dans tous les cas, ces contre-indications sont à discuter en fonction de la situation épidémiologique et du rapport individuel bénéfice/risque.

[1] Les corticoïdes inhalés ne sont pas une contre-indication.

## COMPLICATIONS VACCINALES

Toutes ces complications peuvent être observées chez le sujet vacciné et chez les sujets contacts infectés accidentellement. Certaines ont un risque léthal (11).

✓ **L'inoculation accidentelle.** C'est la complication la plus fréquemment observée. Cette inoculation résulte le plus souvent du grattage de la lésion primaire par le sujet vacciné, qui va ensuite s'inoculer le virus sur un autre site. À partir de la lésion vaccinale, des lésions secondaires peuvent apparaître en différentes localisations par auto-inoculation, les localisations les plus fréquentes étant les yeux (avec risque de kératite vaccinale), le nez, la bouche, la vulve et le périnée. L'inoculation accidentelle secondaire à des sujets contacts (conjoint, enfants, collaborateurs non vaccinés, patients dans le cas de personnels soignants, etc.) peut se révéler grave si elle intervient chez des sujets non vaccinés, et cela d'autant plus qu'ils présentent des contre-indications à la vaccination (12). La prévention de l'inoculation accidentelle passe par l'éducation des sujets vaccinés (ou des parents lors de la vaccination de jeunes enfants). Elle consiste à respecter des règles d'hygiène strictes : utilisation de gants à usage unique pour tous soins à risque de contact avec la lésion, lavage antiseptique des mains après contact avec la lésion (la friction des mains avec les solutés hydroalcooliques est efficace), port de vêtements à manches longues, non-partage du même lit ou du linge de toilette, port d'un pansement occlusif pour le personnel soignant en contact avec des malades fragiles, etc. (13, 14).

✓ **L'eczema vaccinatum.** Il apparaît chez les sujets vaccinés ou les sujets contacts présentant un eczéma actif ou quiescent, ou bien une dermatite atopique, en même temps que la lésion vaccinale ou dans les 5 à 19 jours qui suivent le contact en cas d'inoculation accidentelle. Une éruption vaccinale apparaît alors sur l'ensemble des régions eczémateuses, ou qui l'ont été, s'accompagnant d'une réaction inflammatoire locale et générale, parfois très sévère, s'étendant à la peau saine et s'accompagnant de fièvre élevée et de lymphadénopathies généralisées. Cette réaction grave est mortelle dans 6 % des cas. Cette complication est plus fréquente en cas de primo-infection (15).

✓ **La vaccine généralisée.** Elle correspond à l'apparition de lésions disséminées sur l'ensemble du corps 6 à 9 jours après la

vaccination (y compris sur la plante des mains et des pieds). Elle est liée à la dissémination sanguine du virus. Dans la plupart des cas, cette dissémination est bénigne, sauf en cas de pathologies immunosuppressives sous-jacentes. Les lésions évoluent comme la lésion vaccinale vers la formation de croûtes et la guérison. Cette complication est plus fréquente en cas de primo-infection.

✓ **La vaccine progressive.** Elle s'observe essentiellement chez des patients immunodéprimés (16). Alors que, chez un sujet normal, la lésion vaccinale s'estompe en 2 à 3 semaines, la lésion vaccinale ne guérit pas et s'étend, en provoquant la nécrose des tissus infectés. Dans certains cas, plusieurs sites de nécrose sont observés sur tout le corps. La mortalité due à cette complication est très élevée.

✓ **L'encéphalite et l'encéphalopathie postvaccinales.** Leur incidence est variable selon les études et dépend des souches vaccinales utilisées. L'encéphalite apparaît 6 à 15 jours après la vaccination (plus précoce chez l'enfant de moins de 2 ans que chez l'adulte) et s'accompagne de fièvre, céphalées, vomissements, coma, crises convulsives et syndrome déficitaire. La mortalité est élevée et les séquelles neurologiques sont fréquentes et sévères (retard mental et paralysie). Aucun traitement ne semble efficace contre cette pathologie, qui touche en priorité les jeunes enfants.

✓ **D'autres effets indésirables sont décrits :** vaccine fœtale, rencontrée à tous les stades de la grossesse et entraînant la mort du fœtus, surinfection bactérienne de la lésion vaccinale, syndrome de Stevens-Johnson...

## FRÉQUENCE DES COMPLICATIONS

Plusieurs évaluations des taux de complications associées à la vaccination et à la revaccination antivariolique ont été entreprises, notamment lors du programme de l'OMS d'éradication de la variole à la fin des années 60 et au début des années 70 (17, 18). Ces résultats, obtenus avec le vaccin américain, sont issus du programme de surveillance de dix États américains et du programme de surveillance national, et sont retranscrits dans le **tableau I**.

Comme le montre ce tableau, la fréquence des complications est moindre chez les adultes revaccinés que chez les primovaccinés, sauf pour la vaccine progressive et l'encéphalite vaccinale.

**Tableau I. Taux de complications associées à la vaccination antivariolique rapportées par tranches d'âge (cas/million de vaccinations). (D'après \*Lane et al., J Infect Dis 1970 ; 122 : 303-9, et \*\*Lane et al., N Engl J Med 1969 ; 281 : 1201-7).**

	Classe d'âge	Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczema vaccinatum	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
Primo-vaccination	< 1 an	507,0*	394,4*	14,1*	0**	42,3*
	1-4 ans	577,3*	233,4*	44,2*	0,4**	9,5*
	5-19 ans	371,2*	139,7*	34,9*	1,8**	8,7*
	> 20 ans	606,1*	212,1*	30,3*	6,9**	3,5**
Revaccination	< 1 an	-	-	-	-	-
	1-4 ans	109,1*	-	-	-	-
	5-19 ans	47,7*	9,9*	2,0*	0*	0*
	> 20 ans	25,0*	9,1*	4,5*	6,8*	4,5*

- : effectif insuffisant pour calculer des taux.

.../...



.../...

La fréquence des complications doit être considérée avec prudence et analysée en fonction du contexte actuel. En effet, compte tenu de l'ancienneté de la dernière vaccination (plus de 20 ans), certains sujets préalablement vaccinés pourraient avoir une réaction se rapprochant plus de la primovaccination que de la vaccination de rappel. D'autres éléments sont à considérer : un tiers de la population générale, les enfants et les sujets jeunes, n'ont jamais été vaccinés ; l'atopie et l'immunosuppression (traitements immunosuppresseurs, infection par le VIH), qui sont des facteurs de risque de complication, ont considérablement augmenté dans la population générale (19). La vigilance doit être grande pour prévenir le risque de transmission de la vaccine à l'entourage.

Une estimation de la létalité des complications est fournie dans le **tableau II** (3). Selon les ouvrages, les estimations de la mortalité diffèrent légèrement. On peut supposer que l'amélioration de la prise en charge des patients en réanimation permettrait aujourd'hui de réduire ces chiffres.

**Tableau II. Mortalité liée aux complications de la vaccination.** (D'après "Smallpox and its eradication", WHO, 1988).

Type de complication	Létalité
<i>Eczema vaccinatum</i>	6 %
Vaccine progressive	58 %
Vaccine généralisée	Bon pronostic
Encéphalite vaccinale	9 à 57 %

### PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

Lors de l'apparition de complications vaccinales graves, le patient doit être transféré en service spécialisé le plus rapidement possible.

Il existe pour un certain nombre de ces complications un traitement spécifique par immunoglobulines anti-vaccine (VIG) qui permet d'atténuer la gravité de ces effets indésirables (7, 11). Ce sont des immunoglobulines humaines obtenues par fractionnement plasmatique chez des personnes récemment ou fréquemment vaccinées avec le virus de la vaccine. Elles sont indiquées dans le traitement de l'*eczema vaccinatum*, de la vaccine progressive et de la vaccine généralisée sévère chez les patients présentant une pathologie sous-jacente, entraînant un risque pour le pronostic vital et devant être vaccinés. Leur emploi est possible en cas d'inoculation oculaire secondaire (conjonctivite et blépharite), sans kératite vaccinale. Elles ne sont pas indiquées dans le traitement des encéphalites postvaccinales et sont contre-indiquées dans le traitement de la kératite vaccinale. Enfin, elles peuvent être utilisées chez les personnes immunodéprimées en cas d'inoculation accidentelle par un sujet contact vacciné.

L'utilisation des immunoglobulines spécifiques doit être réservée au traitement des complications graves mettant en jeu la vie du patient. Elles ne doivent pas être utilisées en association avec la vaccination pour prévenir ces complications vaccinales. Elles ne sont pas disponibles en France, et seuls quelques pays en disposent en quantités très limitées. La posologie habituelle pour le traitement des complications vaccinales dues au virus de la vaccine est de 0,6 ml/kg en injection intramusculaire (solution à 16,5 %). Compte tenu du volume important, la dose injectée peut être fractionnée en deux à trois injections sur une période de 24 à 36 heures. Cette dose peut être répétée tous les deux à trois jours jusqu'à la disparition de nouvelles lésions. De nouvelles formulations de ces VIG, sans thiomersal, sont en cours d'élaboration aux États-Unis.

Le CDC d'Atlanta recommande également l'usage en deuxième intention du cidofovir, une molécule antivirale utilisée dans le traitement des infections à cytomégalo virus chez les sujets en stade sida et chez les greffés, qui n'a fait ses preuves contre certains orthopoxvirus que dans des tests in vitro. La posologie proposée est de 5 mg/kg par voie intraveineuse lente, en association avec du probénécide chez un sujet correctement hydraté, afin de limiter l'action néphrotoxique de ce médicament (11).

La métisazone était utilisée autrefois pour le traitement de ces complications vaccinales. Cette molécule empêcherait la combinaison de l'ARN messager avec les ribosomes, inhibant ainsi la synthèse des protéines de structure de la capsid et l'assemblage final du virion. La posologie conseillée est de 200 mg/kg en dose de charge, suivie de 50 mg/kg toutes les 6 heures pendant 48 heures. Cette molécule n'est pas disponible en France.

### CONCLUSION

Le "plan national de réponse à une menace de variole" élaboré par le gouvernement prévoit et détermine les mesures qui seraient mises en œuvre face à la réapparition de cette maladie. Parmi ces mesures, il est prévu de vacciner une équipe nationale d'intervention pluridisciplinaire qui comprend cent cinquante professionnels de santé chargés de la prise en charge initiale des premiers cas suspects ou confirmés de variole. Si les vaccinations de rappel entraînent moins fréquemment des effets indésirables, le risque induit par la vaccination, en particulier l'inoculation secondaire à des sujets contacts ayant des facteurs de risque de complication, doit être soigneusement évalué (14, 20, 21).

### R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. *The Global Eradication of smallpox : final report of the Global Commission for the certification of smallpox eradication.* Genève, Suisse. World Health Organisation 1980.
2. Lévy-Bruhl D, Guérin N. Utilisation de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. *Saint-Maurice, InVS, octobre 2001* : 1-42.
3. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. *Smallpox and its eradication.* Genève, Suisse. World Health Organisation 1988.

4. Mafart B, Le Camus JL, Mirouze F, Matton T. Les dernières épidémies de variole en France. *Sem Hop Paris* 1999 ; 75 : 1265-8.

5. Berman JG, Henderson DA. *Diagnosis and management of smallpox*. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1300-8.

6. Scott P, Pierce J. *Edward Jenner and the discovery of vaccination. Department of rare books and special collections, University of South Carolina* 1996. Available at <http://www.sc.edu/library/spcoll/nathist/jenner.html>

7. *Smallpox response plan and guidelines (version 3.0), November 2002*. Atlanta, GA : US Department of health and human services, CDC 2002. Available at <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/response-plan/index.asp>.

8. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG et al. *Smallpox as a biological weapon : medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense*. *JAMA* 1999 ; 281 : 2127-37.

9. Frey SE, Couch RB, Tackett CO et al. *Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine*. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1265-74.

10. Frey SE, Newman FK, Cruz J et al. *Dose-related effects of smallpox vaccine*. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1275-80.

11. *Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians*. *MMWR* 2003 ; 52 : 1-29.

12. Neff JM, Lane JM, Fulginiti VA, Henderson DA. *Contact vaccinia-transmission of vaccinia from smallpox vaccination*. *JAMA* 2002 ; 288 : 1901-5.

13. *Vaccine information statement*. Atlanta, GA : CDC, 2003. Available at <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/pdf/smallpox-vis.pdf>

14. Sepkowitz KA. *Current concepts : how contagious is vaccinia ?* *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 439-46.

15. Engler RJ, Kenner J, Leung DY. *Smallpox vaccination : risk considerations for patients with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 357-65.

16. Bray M, Wright ME. *Progressive vaccinia*. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 766-74.

17. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. *Complications of smallpox vaccination : national surveillance in the United States, 1968*. *N Engl J Med* 1969 ; 281 : 1201-7.

18. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. *Complications of smallpox vaccination, 1968 : results of ten statewide surveys*. *J Infect Dis* 1970 ; 122 : 303-9.

19. Rudikoff D, Lebowitz M. *Atopic dermatitis*. *Lancet* 1998 ; 351 : 1715-21.

20. *Biotox - Plan de réponse à une réintroduction délibérée de variole*. Ministère de la Santé – DGS 2003. <http://www.sante.gouv.fr>

21. Moynihan R. *Health professionals challenge US smallpox vaccination plan*. *Br Med J* 2003 ; 326 : 179.

22. Mack T. *A different view of smallpox and vaccination*. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 460-3.

**OUI, JE M'ABONNE AU BIMESTRIEL La Lettre de l'Infectiologue**

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité .....

à l'attention de .....

Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique :  hospitalière  libérale  autre.....

Adresse e-mail .....

Adresse postale .....

Code postal ..... Ville .....

Pays.....

Tél.....

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

**ABONNEMENT : 1 an**

**FRANCE/DOM-TOM/EUROPE**

- 74 € collectivités
- 59 € particuliers
- 37 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

**ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE)**

- 94 € collectivités
- 79 € particuliers
- 57 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

+

**ET POUR 10 € DE PLUS !**

- 10 €, accès illimité aux 26 revues de notre groupe de presse disponibles sur notre site [vivactis-media.com](http://vivactis-media.com) (adresse e-mail gratuite)

+

**RELIURE**

- 10 € avec un abonnement ou un réabonnement

**MODE DE PAIEMENT**

carte Visa, Eurocard Mastercard N°

Signature :

- chèque (à établir à l'ordre de **La Lettre de l'Infectiologue**)
- virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

**ALJAC - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux**

**Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : [contacts@vivactis-media.com](mailto:contacts@vivactis-media.com)**

**Total à régler ..... €**  
À remplir par le souscripteur

Date d'expiration