

progrès en

pédiatrie

23

Vaccinologie

coordinateur

Joël Gaudelus

doin

Table des matières

Préface	XXI
Chapitre 1	
Immunologie des vaccinations	
<i>Claire-Anne Siegrist</i>	
I Que se passe-t-il au site d'injection ?	3
II Quels sont les mécanismes de protection induits par les vaccinations ?	4
III Comment les vaccins induisent-ils des anticorps protecteurs ?	4
IV Quels sont les facteurs soutenant ou limitant les réponses anticorps ?	6
V Quels sont les facteurs permettant la persistance des réponses anticorps ?	7
VI Mémoire immunitaire : comment est-elle induite, maintenue, réactivée ?	8
VII Mémoire immunitaire : quel rôle dans la protection ?	9
VIII Réponses lymphocytaires T : quelle contribution à la protection vaccinale ?	10
Chapitre 2	
Développement clinique d'un vaccin	
<i>Bernard Fritzell</i>	
I Essais de phase I	17
II Essais de phase II	18
III Essais de phase III	21
A Essais de phase III avec démonstration de l'efficacité protectrice clinique	21
B Essais de phase III avec démonstration de l'efficacité sérologique	24
C Évaluation de la tolérance dans les essais de phases II et III	26
Chapitre 3	
Pharmacovigilance des vaccins	
<i>Elisabeth Autret-Leca, Lamiae Bensouda-Grimaldi, Annie-Pierre Jonville-Béra</i>	
I Notification spontanée	30
II Pharmaco-épidémiologie	31
III Exemple d'arrêt de commercialisation fondé sur la seule notification spontanée	32
IV Exemples de l'importance de la séquence « alerte » donnée par la notification spontanée ayant conduit à des études pharmaco-épidémiologiques	32
V Exemples de l'importance de continuer à étudier le vaccin	33
VI Événements non encore élucidés	34

Chapitre 4

Vaccination et santé publique

Daniel Lévy-Bruhl

I	Mise sur le marché d'un vaccin	39
II	Processus décisionnel concernant un nouveau vaccin	39
	A Bénéfice attendu des nouveaux vaccins	40
	B Coût des nouveaux vaccins	40
	C Profil de tolérance réel ou perçu	40
	D Risques d'effets indirects négatifs du programme de vaccination.....	42
	E Faisabilité de l'intégration d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal	42
III	Mise en œuvre d'une politique vaccinale	43
IV	Suivi d'une politique vaccinale	45
	A Mesure de la couverture vaccinale	45
	B Mesure de l'efficacité vaccinale	45
	C Surveillance des effets secondaires	46
	D Surveillance épidémiologique	47
	E Études séro-épidémiologiques	49

Chapitre 5

De la mise au point d'un vaccin à sa recommandation

Christian Perronne, Nicole Guérin

I	Place des vaccins parmi les produits de santé	57
II	Procédures d'enregistrement du vaccin en vue de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)	58
	A Procédure de reconnaissance mutuelle	58
	B Procédure décentralisée	58
	C Procédure centralisée	58
III	Procédure de commercialisation d'un vaccin après l'AMM	59
	A Généralités pour les médicaments	59
	B Cas particulier des vaccins	59
	C Intégration d'un nouveau vaccin dans la politique vaccinale - Rôle du Conseil supérieur d'hygiène publique de France puis actuellement du Haut Conseil de la santé publique	59
	D Commission de la transparence	61
	E Comité économique des produits de santé	61
	F Procédure de remboursement par l'assurance-maladie	61
IV	Contrôle de la qualité des vaccins	62
V	Obligations et recommandations vaccinales	62
VI	Communication sur les recommandations vaccinales	63

Chapitre 6

Développement et approvisionnement des vaccins : un point de vue de l'industrie

Benoît Soubeyrand, Emmanuèle Gerdil

I	Contexte	67
	A Vaccin	67
	B Industrie du vaccin	68
	C Environnement sociétal du vaccin	68
II	Processus de recherche et développement	69
	A Recherche : les vaccins « faciles » ont déjà été mis au point	69
	B Formulation et développement pharmaceutique	70
	C Développement clinique	72
III	Production industrielle	73
IV	AMM et recommandations, l'exemple de la France	76
V	Approvisionnement, distribution et suivi post-AMM	76

Chapitre 7

Vaccinologie pratique

Robert Cohen, Claire-Anne Siegrist

I	Classifications des vaccins.....	84
II	Précautions entourant le geste vaccinal.....	85
A	Interrogatoire standardisé avant toute vaccination.....	85
B	Conditions de conservation.....	85
C	Conditions d'utilisation.....	85
III	Associations vaccinales.....	86
IV	Espacement des doses vaccinales.....	86
V	Interchangeabilité des vaccins.....	88
VI	Vraies et fausses contre-indications.....	88
VII	Rattrapage des vaccinations.....	89
A	Enfants non encore vaccinés.....	89
B	Enfants incomplètement vaccinés.....	90
VIII	Sites et voies d'administration.....	91
A	Voies d'administration.....	91
B	Influence du site d'injection : « l'aile ou la cuisse ? ».....	91

Chapitre 8

Six révolutions en vaccinologie

Stanley A. Plotkin

I	Première révolution - Les organismes atténués.....	93
II	Deuxième révolution - Les organismes inactivés.....	93
III	Troisième révolution - La culture cellulaire des virus.....	94
IV	Quatrième révolution - Le génie génétique.....	96
V	Cinquième révolution - Induction de l'immunité cellulaire.....	98
VI	Sixième révolution ?.....	99
VII	Nouveaux systèmes d'administration.....	101

Chapitre 9

Évolution épidémiologique des maladies à prévention vaccinale

Pierre Bégué

I	Évolution d'une maladie contagieuse sous l'effet de la vaccination.....	110
A	Notions d'éradication, d'élimination, de contrôle.....	110
B	Évolution globale.....	110
C	Diminution du rappel naturel.....	111
D	Éclosion des formes atypiques et des formes tardives.....	111
II	Surveillance des maladies à prévention vaccinale.....	111
III	Vaccination contre la rougeole.....	111
A	Difficultés de la vaccination contre la rougeole : explications.....	112
B	Expérience des États-Unis.....	112
C	Rougeole de l'adulte.....	112
D	Situation en France et en Europe.....	113
E	Deuxième dose vaccinale.....	114
F	Choix de la stratégie vaccinale et modèles par simulation.....	114
IV	Vaccination contre la rubéole.....	114
A	Épidémiologie de la rubéole en France et vaccination.....	114
B	Solutions stratégiques.....	115
V	Vaccination contre les oreillons.....	115
VI	Vaccination contre la coqueluche.....	116
A	Résurgence de la coqueluche.....	116
B	Pourquoi cette résurgence en France ?.....	117

C Une nouvelle stratégie vaccinale	117
D Vaccination des adultes	117
VII Vaccination <i>Haemophilus influenzae</i>	118
A Efficacité des vaccins polysaccharidiques conjugués	118
B Retour des infections à Hib en Grande-Bretagne	118
VIII Vaccination diphtérie	119
IX Vaccination varicelle	119
X Vaccin pneumocoque	120
XI Vaccination méningocoque	121

Chapitre 10

Le BCG : quatre-vingts ans d'histoire

Daniel Lévy-Bruhl, François Denis, Joël Gaudelus, Nicole Guérin

I Vaccin BCG	126
A Historique du BCG et de la vaccination	126
B Vaccin	126
C Administration du vaccin	127
D Contrôle de la réponse vaccinale	127
E Contre-indications et effets indésirables du BCG	127
II Efficacité du BCG contre la tuberculose	129
A Résultats des études	129
B Impact épidémiologique de la primovaccination BCG	129
III Politique vaccinale du BCG en France	131
A Calendrier vaccinal BCG jusqu'en 2004	131
B Justifications de la suppression de la revaccination et des tests tuberculiques	131
C Évolution de la politique de primovaccination BCG depuis 2004	133
IV Vers de nouveaux vaccins	134

Chapitre 11

Vaccination contre la poliomyélite : de la mise au point des vaccins à l'éradication mondiale

Michel Rey, Nicole Guérin

I Poliomyélite : un très vieux fléau	140
II De la découverte des virus à la mise au point des vaccins	141
A Vaccin inactivé injectable	141
B Vaccin vivant oral	141
III Mise en place de la vaccination généralisée	142
IV Programme d'éradication mondiale	143
A Actions menées en France à la suite de l'élimination de la poliomyélite	143
B Progrès et difficultés de l'éradication mondiale	144
V Problèmes de la postéradication	145

Chapitre 12

Vaccins antioquelucheux

Joël Gaudelus, Nicole Guiso

I Vaccins antioquelucheux à germes entiers	150
A Composition	150
B Tolérance	150
C Immunogénicité	151
D Efficacité	153
II Vaccins antioquelucheux acellulaires	153
A Composition	153
B Tolérance	154
C Contre-indications	155

D Immunogénicité.....	155
E Efficacité.....	155
III Évolution du calendrier vaccinal français.....	157
A Évolution de l'épidémiologie du fait de la vaccination.....	157
B Recommandations françaises.....	158
C Justification d'un rappel chez l'adulte.....	159
D Raisons du choix préférentiel du vaccin à germes entiers pour la primovaccination en France jusqu'en 2005.....	159
E Vaccins acellulaires en primovaccination.....	159

Chapitre 13

Vaccin antirougeoleux : vers l'élimination de la rougeole ?

Daniel Floret, Joël Gaudelus

I Rappel clinique.....	166
II Diagnostic biologique.....	167
A Sérologie.....	167
B Détection d'IgM salivaires.....	167
C Détection du virus.....	167
III Immunité antirougeoleuse.....	168
IV Épidémiologie de la rougeole.....	168
V Couverture vaccinale en France.....	170
VI Situation de la rougeole en Europe.....	171
VII Vaccins antirougeoleux.....	171
A Présentation.....	171
B Immunogénicité.....	172
C Pourquoi une deuxième dose ?.....	172
D Tolérance.....	173
E Contre-indications.....	174
F Efficacité.....	174
VIII Plan d'élimination de la rougeole (et de la rubéole congénitale) en France (2005-2010).....	176
A Freins à la vaccination.....	176
B Objectifs du plan.....	176

Chapitre 14

Vaccins antirubéoleux, vaccins triples contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Nicole Guérin

I La rubéole et sa vaccination.....	182
A Rappel clinique.....	182
B Diagnostic biologique.....	183
C Rappel épidémiologique.....	183
D Vaccins.....	185
E Recommandations.....	185
F Effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi.....	187
II Vaccination triple contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.....	187
A Oreillons.....	187
B Caractéristiques des vaccins trivalents.....	189
C Efficacité.....	189
D Recommandations.....	189
E Effets indésirables.....	190

Chapitre 15

Vaccin antivarielleux

Daniel Floret

I	Vaccins contre la varicelle	196
II	Immunogénicité.....	196
III	Efficacité clinique	197
A	Essais cliniques.....	197
B	Efficacité en postexposition	197
C	Influence sur l'épidémiologie de la maladie	197
D	Efficacité dans les collectivités d'enfants.....	198
IV	Tolérance.....	199
A	Tolérance globale.....	199
B	Éruptions « varicelliformes »	199
C	Transmission du virus vaccinal à l'entourage	199
D	Vaccin et grossesse	199
V	Limites des vaccins actuels.....	200
VI	Questions autour de la vaccination	201
A	Durée de protection et schéma vaccinal	201
B	Déplacement de l'âge de la maladie	202
C	Zona	202
D	Rapport coût/bénéfice de la vaccination.....	203

Chapitre 16

Vaccin anti-hépatite B

François Denis, Francis Barin, Joël Gaudelus

I	Histoire française du vaccin anti-hépatite B	210
A	Histoire du virus de l'hépatite B	210
B	Histoire du vaccin anti-hépatite B.....	212
C	Vaccination contre l'hépatite B en France.....	215
D	Vaccins : immunogénicité et protection.....	218
E	Taux de couverture vaccinale.....	220
F	Conclusion	224
II	Vaccin contre l'hépatite B et affections aiguës démyélinisantes, dont la sclérose en plaques.....	225
A	Pourquoi cette polémique est-elle franco-française ?.....	225
B	Résultats des enquêtes pharmaco-épidémiologiques.....	227
C	Analyse critique de la seule étude trouvant une relation statistiquement significative entre vaccin anti-hépatite B et sclérose en plaques.....	229
D	Cette étude ne remet pas en cause la politique vaccinale en France ni dans le monde	231

Chapitre 17

Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant

Dominique Gendrel

I	L'enfant et la maladie.....	238
II	Situation en France et dans le monde.....	238
III	Effet de la vaccination de l'enfant dans les régions de forte endémicité.....	239
A	Campagnes vaccinales aux États-Unis.....	240
B	Campagnes en Catalogne.....	240
C	Vaccination de masse en Israël.....	240
IV	Pourquoi vacciner l'enfant voyageur ?	241
V	Vaccination des patients avec hépatopathies chroniques.....	242
VI	Vacciner en urgence l'entourage du cas index	242
VII	Recommandations actuelles et vaccins disponibles	244

Chapitre 18

Vaccins multivalents : interactions antigéniques, qualité et durée de la protection

Joël Gaudelus

I	Combinaisons vaccinales et système immunitaire	250
II	Combinaisons diphtérie, tétanos, coqueluche avec ou sans poliomyélite : une protection de longue durée.....	251
III	Protection contre l' <i>Haemophilus influenzae</i> b	252
A	Combinaison du vaccin anti- <i>Haemophilus</i> b avec le DTCoq _e (anticoquelucheux à germes entiers)	253
B	Combinaison du vaccin anti- <i>Haemophilus</i> b avec le DTCoq _e -polio	253
C	Combinaison du vaccin anti- <i>Haemophilus</i> b avec les combinaisons comportant un vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTC _a).....	253
D	Ajout à la combinaison DTC _a -Hib du vaccin inactivé antipolio (Pi).....	254
E	Ajout du vaccin anti-hépatite B.....	254
IV	Protection contre la coqueluche	255
V	Protection contre l'hépatite B	257
A	Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC _a	258
B	Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC _a -Hib	258
C	Combinaison du vaccin contre l'hépatite B avec DTC _a -Pi-Hib, ou vaccins hexavalents..	258

Chapitre 19

Vaccins polysaccharidiques conjugués

Philippe Reinert, Joël Gaudelus

I	Antigènes thymo-indépendants	266
II	Apport de la conjugaison d'un antigène protéique à un polyside : réponse thymodépendante	266
III	Protéines utilisées : protéines carrier	268
IV	Principaux vaccins conjugués	268
A	Vaccins conjugués contre <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	268
B	Vaccins conjugués contre <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe C.....	268
C	Vaccins contre <i>Neisseria meningitidis</i> A, C, W135, Y	268
D	Vaccins contre <i>Streptococcus pneumoniae</i>	268
E	Autres vaccins conjugués	269
V	Rappel par un vaccin polysaccharidique.....	269

Chapitre 20

Vaccin contre les infections invasives à *Haemophilus* de type b

Philippe Reinert

I	Vaccin polysaccharidique	272
II	Vaccins conjugués	272
III	Vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique (PRP-D)	273
IV	Vaccin conjugué à une protéine membranaire du méningocoque B (PRP-OMP)	273
V	Vaccin conjugué à une protéine diphtérique mutante (PRP-CRM 197) HbOC.....	273
VI	Vaccin conjugué à une protéine tétanique (PRP-T)	274
VII	Politique vaccinale.....	275
VIII	Effets indésirables	275
IX	Évaluation médico-économique de la vaccination	275
X	Problèmes posés par le vaccin anti- <i>Haemophilus</i> après 15 ans d'expérience	276
A	Quel est le meilleur schéma vaccinal ?	276
B	Devenir des anticorps chez le grand enfant ?	276
C	Interactions antigéniques	276
D	Effet <i>priming</i>	277
E	Diminuer les doses d'antigène.....	277

Chapitre 21

Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué

Joël Gaudelus

I	Épidémiologie des infections à pneumocoque.....	282
A	Otites.....	282
B	Pneumopathies.....	282
C	Bactériémies.....	283
D	Méningites.....	283
E	Infections invasives.....	283
F	Portage.....	284
II	Facteurs de risque d'une pathologie invasive.....	284
III	Vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent.....	284
A	Immunogénicité.....	285
B	Tolérance.....	285
C	Efficacité.....	285
IV	Impact de la vaccination.....	286
A	Impact observé aux États-Unis.....	286
B	Impact dans l'État d'Alberta au Canada.....	289
C	En France.....	289
V	Recommandations concernant le vaccin antipneumococcique conjugué en France.....	291

Chapitre 22

Vaccins contre le méningocoque

Philippe Reinert

I	Rappel clinique et épidémiologie.....	295
II	Vaccins polysaccharidiques A-C et A-C-W135-Y.....	297
III	Vaccins méningococciques C conjugués.....	298
IV	Vaccin A-C-W135-Y conjugué.....	299
V	Vers le vaccin contre le méningocoque B.....	299
A	Vaccins spécifiques de souche.....	300
B	Possibilités d'un vaccin antiméningococcique B universel.....	300

Chapitre 23

Vaccination anti-rotavirus

Nathalie Perez, Antoine Garbarg-Chenon, Emmanuel Grimprel

I	Généralités.....	304
A	Description de la maladie.....	304
B	Caractéristiques des rotavirus.....	304
C	Physiopathologie de l'infection.....	305
D	Réponses immunitaires.....	306
II	Épidémiologie et diversité des rotavirus.....	308
A	Transmission.....	308
B	Poids de la maladie.....	308
C	Épidémiologie moléculaire des infections communautaires.....	309
D	Variabilité des rotavirus.....	311
E	Justification du développement d'un vaccin anti-rotavirus.....	311
III	Histoire de la vaccination anti-rotavirus.....	311
A	Obstacles au développement des vaccins.....	311
B	Approche jennérienne : utilisation de virus animaux naturellement atténués.....	312
C	Approche jennérienne « modifiée » : échec du premier vaccin réassortant.....	313
IV	Vaccins en cours de commercialisation ou de développement.....	314
A	Rotateq®.....	315
B	Rotarix®.....	316

C Vaccins utilisant des souches « néonatales »	316
V Autres approches vaccinales	317
VI Enjeux et défis des vaccins anti-rotavirus	317

Chapitre 24

Vaccin contre la grippe

Catherine Weil-Olivier, Claude Hannoun

I Virus	325
A Structure des virus grippaux	325
B Cycle viral	326
C Variations des virus grippaux	326
II Épidémiologie de la grippe humaine interpandémique	328
A Mode de propagation, contagiosité	328
B Rôle des enfants	329
C Répartition par âge de la mortalité	329
D Épidémies humaines	330
E Surveillance des grippes humaines	332
III Manifestations cliniques de la grippe humaine saisonnière (grippe interpandémique) ..	333
A Chez l'adulte	333
B Chez l'enfant	334
IV Vaccin antigrippal interpandémique	335
A Vaccins antigrippaux inactivés	336
B Vaccins interpandémiques de demain	337
V Stratégie vaccinale	339
VI Vaccination des enfants	339
VII Gripes animales	341
VIII Pandémies	343
A Description historique	343
B Risque d'émergence d'un virus grippal nouveau chez l'homme	344
C Impasses	346
D Allure évolutive d'une pandémie humaine	346
E Grippe aviaire H5N1 chez l'homme	347
IX Vaccin pandémique	348
X Vaccination des volailles en prévention d'une épizootie	351

Chapitre 25

Vaccins anti-papillomavirus : avancées et perspectives

Sébastien Hantz, Sophie Alain, François Denis

I Épidémiologie de l'infection	358
A Épidémiologie de l'infection génitale à HPV	358
B Épidémiologie du cancer du col	358
II Histoire naturelle de l'infection à HPV	359
A Pathogenèse	359
B Réponse immunitaire de l'hôte	360
III Mécanisme d'oncogenèse	360
A Mécanismes virologiques	361
B Échappement au système immunitaire	361
IV Approche vaccinale	361
A Principe	362
B Premiers essais chez l'animal	362
C Essais vaccinaux chez l'homme par voie parentérale : des résultats prometteurs	362
D Stratégies vaccinales	364

Chapitre 26

Vaccins antipalustres

Martin Danis, Dominique Mazier, Olivier Silvie

I	Cycle évolutif du parasite <i>P.falciparum</i> et pathologie.....	372
II	Immunité antipalustre	373
III	Vaccins préérythrocytaires	374
IV	Vaccins de stades sanguins	375
V	Vaccins bloquant la transmission	375
VI	Vaccins « multistades »	376

Chapitre 27

Perspectives vaccinales contre le VIH

Dominique Salmon-Céron

I	Défis de la recherche vaccinale contre le VIH	381
A	Biologie spécifique du VIH	381
B	Variabilité du VIH.....	381
C	Absence de corrélats de protection bien identifiés	383
D	Modèles animaux	384
II	Différentes approches vaccinales.....	384
A	Approche actuelle : stimuler l'immunité cellulaire	384
B	Approche classique : stimuler l'immunité humorale.....	387
III	Essais de phase III et problèmes rencontrés.....	388

Chapitre 28

Voies d'administration des vaccins

Jean-Marc Garnier

I	Différents modes classiques d'administration des vaccins	394
A	Vaccins injectables.....	395
B	Vaccins oraux.....	397
C	Précautions particulières	397
II	Raisons du choix de la voie d'injection	397
A	Tolérance	397
B	Immunogénicité.....	399
III	Futurs modes d'administration	399
A	Immunisation par voie transdermique.....	399
B	Immunisation par voie muqueuse	400

Chapitre 29

Vaccinations et maladies sous-jacentes

Robert Cohen, Nicole Guérin, Joël Gaudelus

I	Maladies aiguës	406
II	Maladies chroniques	406
A	Maladies auto-immunes.....	407
B	Patients immunodéprimés	407
C	Drépanocytose et asplénie.....	411
D	Maladies neurologiques	412
E	Troubles de l'hémostase	413
F	Vaccination des sujets atopiques ou allergiques.....	413
G	Syndrome de Kawasaki.....	414
H	Mucoviscidose.....	415
I	Autres maladies	415

Chapitre 30

Vaccination du prématuré

Joël Gaudelus, Eric Lachassinne

I	Réponse des prématurés aux stimulations antigéniques.....	422
	A Maturation des réponses immunitaires.....	422
	B Réponses aux antigènes du calendrier vaccinal.....	422
II	Influence de la corticothérapie administrée dans le cadre du traitement d'une maladie pulmonaire chronique.....	425
III	Calendrier vaccinal du prématuré.....	425
	A Vaccins pentavalents.....	425
	B Vaccins anti-hépatite B.....	426
	C Vaccins hexavalents.....	426
	D Vaccin heptavalent conjugué antipneumococcique.....	427
	E Vaccin antigrippal.....	427
	F BCG.....	427
	G Immunoglobulines, Synagis [®] , transfusions.....	427
IV	Tolérance des vaccins chez le prématuré.....	428

Chapitre 31

Vaccinations chez l'enfant voyageur

Nicole Guérin, Frédéric Sorge, Patrick Imbert, Corinne Laurent, Ananda Banerjee,

Fatima Khelfaoui-Ladraa, Dominique Gendrel

I	S'assurer que le calendrier vaccinal français est à jour.....	434
II	Protéger en fonction de la situation épidémiologique de la région visitée.....	437
	A Vaccination contre l'hépatite A.....	437
	B Vaccination contre la fièvre typhoïde.....	438
	C Vaccination contre les infections invasives à méningocoque.....	438
	D Vaccination contre la fièvre jaune.....	439
	E Vaccination contre la rage à titre préventif.....	440
	F Vaccination contre l'encéphalite japonaise.....	440
	G Vaccination contre la grippe.....	440
	H Vaccination contre le choléra.....	441
	I Voyages en Europe.....	441
III	Limitations de la vaccination de l'enfant voyageur.....	442
IV	Vaccinations de dernière minute et programme accéléré.....	442

Chapitre 32

Vaccins de l'enfant adopté

Nicole Guérin

I	Calendrier vaccinal français en 2007.....	448
II	Rattrapage proprement dit.....	449
	A Vaccinations non faites.....	449
	B Vaccinations en retard ou incomplètes.....	449
	C État vaccinal inconnu : que faire en l'absence de documents ?.....	450
III	Différents calendriers vaccinaux dans le monde.....	450