

Mission

Inserm Associations



Inserm

Séminaires Ketty Schwartz 2014

Séminaires de formation destinés
aux associations de malades,
de personnes handicapées
et de leurs familles

VACCINATIONS

Avec le soutien de l'Institut thématique
multi-organisme Microbiologie et Maladies
Infectieuses (IMMI) d'Aviesan

Conception, animation et rédaction

- **Annick Guimezanes,**
Immunologiste, Chercheur ScienSAs', Marseille
- **Marion Mathieu,**
Association Tous Chercheurs, Marseille
- **Elifsu Sabuncu,**
Deuxième labo, Paris

Coordination Mission Inserm Associations

Dominique Donnet-Kamel

François Faurisson

Marie-Ange Litadier-Dossou

SYMBOLES

Nous avons utilisé les symboles suivants pour faciliter la lecture de ce fascicule :



Point(s) à retenir



Complément d'information (encart)



mot expliqué dans le glossaire

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION & HISTORIQUE	3
NOTIONS FONDAMENTALES « IMMUNOLOGIE & INFECTIOLOGIE »	8
[1. INTRODUCTION SUR LES MICROBES]	8
1.1. Qui sont-ils ?	8
1.2. Notions de réservoir et de source	10
1.3. Mode de transmission et mesures de prévention	10
1.4. Différentes phases de la maladie infectieuse	12
1.5. Notions d'endémie, épidémie et pandémie	13
[2. INTRODUCTION SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE]	14
2.1. Ses fonctions - Notions de « soi » et de « non soi »	14
2.2. Système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif	15
2.3. Ses acteurs : organes, cellules et messagers	17
2.4. Mise en place de la réponse immunitaire	18
LES VACCINS : APPROCHE IMMUNOLOGIQUE	24
[1. LES VACCINS : GENERALITES]	24
1.1. Qu'est-ce que la vaccination ?	24
1.2. Les étapes lors de la réponse vaccinale	24
1.3. Vaccin idéal et vaccin dans la vraie vie	25
[2. LES VACCINS : DE QUOI SONT-ILS FAITS ?]	27
2.1. Introduction	27
2.2. Antigènes microbiens	27
2.3. Autres composants du vaccin	31
2.4. Zoom sur les adjuvants	33
[3. LES VACCINS : COMMENT LES FABRIQUE-T-ON?]	36
3.1. En bref : de la conception du vaccin à sa commercialisation	36
3.2. Les étapes de fabrication des vaccins	40
3.3. Le contrôle des vaccins et la libération de lots	41
3.4. Cas particulier des procédures d'urgence	44
3.5. L'industrie du vaccin	46
LES VACCINS : APPROCHE DE SANTE PUBLIQUE	47
[1. EPIDEMIOLOGIE ET COUVERTURE VACCINALE]	47
1.1. Notion d'immunité de groupe	47

1.2. La couverture vaccinale.....	48
1.3. Etude de différents cas de figures.....	49
[2. RAPPORT BENEFICE-RISQUE]	53
2.1. Cas général du médicament.....	53
2.2. Application aux vaccins.....	53
2.3 Maladies auto-immunes, infection et vaccination.....	55
[3. LA POLITIQUE VACCINALE ET LE CALENDRIER VACCINAL]	58
3.1. Du vaccin à la politique vaccinale	58
3.2. Qui décide ?.....	59
3.3. Obligations & recommandations vaccinales – cadre historique.....	60
3.4. Calendrier vaccinal et guide des vaccinations.....	62
3.5. Etat des lieux en 2014 : quels vaccins obligatoires ou recommandés ?	63
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES.....	67
[1. POURQUOI CERTAINS VACCINS SONT-ILS SI DIFFICILES A METTRE AU POINT ?]	67
1.1. Exemple du paludisme.....	67
1.2. Exemple du virus VIH responsable du SIDA.....	69
[2. PERSPECTIVES].....	70
2.1. Nouvelles stratégies d’administration.....	70
2.2. Nouveaux adjuvants : quelles perspectives ?.....	71
2.3. Nouveaux antigènes et meilleure stabilité	72
2.4. Des vaccins nouveaux et plus efficaces sur des populations spécifiques.....	72
[3. LES VACCINS THERAPEUTIQUES EN BREF]	73
3.1. Cas des cancers.....	73
3.2. Cas du SIDA.....	74
LES VACCINS : ECLAIRAGE SOCIOLOGIQUE	75
[1. CONTROVERSES LIEES A LA VACCINATION]	75
1.1. Chronologie des controverses	75
1.2. Variété des controverses.....	75
1.3. Analyse des principales controverses concernant la vaccination	76
1.4. Conclusion provisoire : un schéma qu’on retrouve dans certaines controverses vues précédemment	87
[2. OPPOSITIONS A LA VACCINATION].....	88
2.1. Un peu d’histoire.....	88
2.2. Analyse des arguments des opposants actuels à la vaccination	88
2.3. Perception des risques et sécurité des vaccins.....	90
[3. REPONSES DU SYSTEME DE SANTE].....	91
3.1. La pharmacovigilance, système de surveillance passive.....	91
3.2. Plans de gestion des risques (PGR).....	92
3.3. Ecouter, tenir compte.....	93
3.4. Conclusion et perspectives.....	94
POUR ALLER PLUS LOIN ... QUELQUES CONSEILS DE LECTURE	96
[1. ARTICLES & REVUES]	96
[2. LIVRES]	96
[3. SITES INTERNET RECOMMANDES]	96
GLOSSAIRE	98

INTRODUCTION & HISTORIQUE

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

Les épidémies accompagnent l'Homme depuis longtemps (on en a des traces écrites dès l'Antiquité) : la peste, la variole, le choléra sont des fléaux redoutés.

Les témoins de ces épidémies, tel Thucydide, à Athènes au 5^{ème} siècle avant JC, remarquent que les gens qui ont survécu à la maladie résistent à une deuxième épidémie et peuvent aider à soigner les nouveaux malades. Ko-Hong, en Chine, fait la même observation pour la variole, au 4^{ème} siècle après JC : les gens qui ont survécu sont marqués par les cicatrices des vésicules mais ne sont pas atteints lors d'une nouvelle infection .

Comment obtenir cette protection sans passer par la maladie?

Des méthodes empiriques ont été utilisées initialement dans le cas de la variole, puis Jenner introduisit la vaccination  anti-variologique. Mais c'est surtout la découverte des microbes  au 19^{ème} siècle qui a permis de rationaliser la protection vaccinale, et les connaissances actuelles en biologie (immunologie , biologie moléculaire, ...) permettent de réaliser d'autres avancées. Voici un aperçu des vaccins  « des débuts ».

De la variolisation ...

Au 15^{ème} siècle, les Chinois font porter les vêtements d'une personne malade ou utilisent des croûtes séchées réduites en poudre et inhalées pour immuniser des personnes saines. Si tout se passe bien, la personne est fébrile quelques jours et montre une variole atténuée  puis elle est protégée.

Les Turcs utilisent une autre méthode, la variolisation, qui a été introduite en Europe en 1721 par Lady Montagu, l'épouse de l'ambassadeur britannique à Constantinople : de la lymphe de pustules est prélevée et inoculée par scarification à la personne que l'on veut protéger. L'idée d'inoculer une maladie à une personne saine, pour la protéger de l'épidémie, suscite beaucoup de débats, mais la mortalité infantile liée à la variole est telle que les parents acceptent le risque. Cette méthode était cependant dangereuse (7 à 8 décès pour 1000 personnes inoculées) mais bien moins que l'épidémie, dont la mortalité pouvait atteindre 1 personne contaminée sur 5.

La méthode était douloureuse et n'était pas sans danger :

- il fallait surveiller les personnes nouvellement inoculées car elles étaient contagieuses ;
- on transférait parfois d'autres maladies que la variole, suivant l'état sanitaire de la personne qui « donnait » la lymphe variolique.

Tous ces éléments incitaient donc à la prudence.

... à la vaccination

La grande avancée vint de l'utilisation de la vaccine , la variole de la vache (« cow-pox » en anglais), pour l'immunisation. En effet, on savait que les fermiers des campagnes anglaises qui avaient contracté la vaccine de leurs vaches étaient protégés de la variole.



Vaccination au 18^{ème} siècle

En 1796, E. Jenner vaccine J. Philip

(Source : *Collection of the University of Michigan Health System*)

Il revient à Edward Jenner d'avoir scientifiquement établi et codifié un programme d'immunisation : la vaccination. En 1796, Jenner inocule James Philip (8ans) avec du pus prélevé sur une pustule de Sarah Nelmes, une jeune fermière atteinte de vaccine. L'enfant a des lésions bénignes, et quelques mois plus tard, Jenner lui inocule la variole (!!): l'enfant résiste, il est immunisé.

Après d'autres essais, Jenner présente ses résultats en 1798 : il préconise d'utiliser de la lymphe de pustules fraîches, et de prélever la lymphe directement sur les pustules de vaches sans passer par le transfert humain.

Le virus  de la vaccine, bénin pour l'homme est cependant immunogène  car il ressemble suffisamment au virus de la variole pour que les anticorps anti-vaccine protègent contre le virus variolique. L'inoculation de la vaccine est beaucoup moins dangereuse que la variolisation, et la pratique se généralise rapidement dans toute l'Europe. **La vaccination remplace rapidement la variolisation.**

Il y a cependant des complications liées à la vaccination: environ 1 personne sur 1000 vaccinées pour la 1^{ère} fois a de graves réactions, mais non mortelles (le plus souvent inflammation  et réaction allergique au site d'injection). Des réactions graves peuvent survenir dans 14 à 500 cas par million de primo-vaccinés, et on estime à 1 ou 2 cas mortels par million, le plus souvent d'encéphalite ou de nécrose sévère au site d'injection (vaccine progressive). La variole disparaît progressivement. Au 20^{ème} siècle, il arrive un moment où le risque vaccinal est supérieur au risque de contracter la maladie. C'est ce qui a conduit l'OMS à lancer un programme d'éradication  de la variole en 1966, objectif d'éradication atteint en 1980 (dernier cas de variole recensé en 1977).

La variolisation, puis la vaccination ont permis de faire disparaître la variole, rendant ainsi la vaccination anti-variolique inutile de nos jours.

Le 19^{ème} siècle: l'explosion de la microbiologie, et les avancées vaccinales

Dans les années 1860-70, grâce aux travaux de Louis Pasteur en France et de Robert Koch en Allemagne (mais aussi de beaucoup d'autres!), la théorie germinale des maladies infectieuses est établie : toute maladie infectieuse est causée par un microbe et à chaque maladie correspond un microorganisme particulier. Celui-ci doit alors être :

- visible au microscope ;
- cultivable sur un milieu nutritif approprié ;
- retenu par le filtre Chamberland.



Source: advertisementsindia.com

Chamberland (collaborateur de Pasteur) invente en 1884 un filtre de colléagine qui retient toutes les bactéries.

Ce filtre installé dans le circuit de distribution des Eaux de Paris a permis d'améliorer la qualité des eaux et de diminuer de 80% l'incidence de la fièvre typhoïde.

L'identification des microbes conduit à une recherche systématique de leur rôle dans la transmission des maladies animales, végétales et humaines, et à la recherche des moyens d'éviter ces maladies. Pasteur s'intéresse au choléra des poules et au charbon du mouton, Koch à la tuberculose, Ferran en Espagne au choléra humain...

Dans ses recherches sur le choléra des poules (1879), Pasteur et son équipe mettent en évidence la perte de virulence  de cultures microbiennes vieilles : lorsqu'on injecte de telles cultures à des poules, elles ne sont pas malades, et de plus elles semblent résister ensuite à l'injection de cultures fraîches. Pour le charbon (1881), il essaie plusieurs traitements physiques (chaleur, vieillissement) et chimiques (oxygène, acide, bichromate de potassium) pour atténuer la virulence du bacille et teste l'effet protecteur de ces bacilles modifiés : les moutons qui ont reçu des bacilles atténués, puis des microbes frais sont protégés alors que les moutons inoculés seulement avec des cultures fraîches meurent.



Pasteur déduit de ces 2 expériences que l'atténuation des bactéries  est la clef de l'efficacité vaccinale. Il propose de généraliser le nom de **vaccination** à toute immunisation préventive en hommage à Jenner.

De 1796 aux années 1880, il n'existe qu'un vaccin humain (celui de Jenner contre la variole) et deux vaccins vétérinaires.

Les résultats de Pasteur sur l'atténuation des microbes sont extrêmement discutés, débattus, et plusieurs scientifiques s'affrontent. Atténuation versus faibles doses font l'objet d'échanges houleux, pendant quelques années. La vaccination contre la rage va établir la pertinence de cette notion d'atténuation.

Pasteur travaille sur la rage, une maladie fort redoutée, présente partout dans le monde, qui se transmet à l'homme et aux animaux, et sans traitement une fois déclarée.

La rage est une maladie virale, on ne peut donc pas, à cette époque, isoler le microbe et le cultiver comme pour le choléra aviaire ou le charbon. Pour atténuer le virus, on récupère des fragments de cerveau de chien enragé, que l'on inocule à un lapin : ce lapin contracte la rage, on prend le cerveau de ce lapin que l'on transfère à un autre ... Par transferts successifs, on peut

atténuer le virus. Pasteur cherche à améliorer cette méthode et met au point l'atténuation du virus par dessiccation de la moelle épinière (voir encart n°1).



Encart n°1 – Un peu d'histoire sur l'atténuation du virus de la rage

A la fin du XIX^{ème} siècle, Louis Pasteur met au point différentes méthodes d'atténuation de la virulence des microbes pour le choléra des poules, par vieillissement au contact de l'oxygène de l'air (vaccin dès 1878) et pour le charbon des moutons, par la culture de la bactérie à 43° atténuée par l'oxygène de l'air (vaccin en 1881). Dans les années 1880, Louis Pasteur s'intéresse à une maladie pouvant toucher l'homme, la rage, pour tenter de mettre au point un vaccin. Aucun microbe n'est alors identifiable car les microscopes de l'époque ne permettaient pas d'observer les virus. Le virus de la rage sera observé pour la première fois, près d'un siècle plus tard (en 1962), grâce à la mise au point de la microscopie électronique. Puisque la rage est une maladie du système nerveux, Louis Pasteur a alors l'idée, avec Emile Roux, d'inoculer directement dans le cerveau d'un chien, un morceau de cerveau d'un chien enragé. Le chien ainsi inoculé meurt.



Moelle de lapin dans un flacon pour atténuation du virus rabique

L'expérience est ensuite reproduite sur le lapin qui présentait moins de risque pour les expérimentateurs que le chien enragé. Après de nombreux passages de lapin à lapin, l'incubation de la rage est toujours de six jours : il a réussi à obtenir un virus doué d'une *virulence stable*.

Louis Pasteur va tenter d'obtenir un vaccin en atténuant cette virulence. Il décide de suspendre des moelles de lapins rabiques dans des flacons où elles sont *exposées à l'action de l'air*, dans une *atmosphère privée d'humidité*. La virulence s'atténue peu à peu jusqu'à s'éteindre.

Louis Pasteur injecte ces moelles de lapin vieilles à des chiens enragés, puis des moelles de plus en plus virulentes. La rage ne se déclare pas.

Il établit alors un protocole permettant de lutter efficacement contre la maladie.

Source : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/l-histoire/louis-pasteur/l-oeuvre-louis-pasteur/troisieme-epoque-1877-1887>

La 1^{ère} vaccination anti-rabique humaine est administrée avec succès par le Dr Grancher à l'enfant Joseph Meister le 6 juillet 1885 : il reçoit treize injections de moelle épinière vieillie (de la plus vieille à la plus récente) en dix jours, et ne développe pas la rage. En octobre 1885, c'est le berger Jupille qui est inoculé suivant le même schéma : il n'aura pas la rage non plus.

Le retentissement de cette vaccination est immense, on se presse à l'Ecole Normale pour se faire vacciner, venant de toute la France et de l'étranger.

Essor de la sérothérapie dans le cas des toxines

Dans certains cas, les microbes ne sont pas pathogènes  par eux-mêmes, mais par les toxines qu'ils produisent : c'est le cas de la diphtérie et du tétanos, dont les toxines ont été identifiées par Von Behring et Kitasano en 1890. En injectant de très petites doses de toxines à des souris, on les immunise. Lorsqu'on injecte le sérum  de ces souris inocuées à d'autres souris, les souris receveuses sont protégées de l'infection diphtérique ou tétanique de façon transitoire

(activité « anti-toxique »). Cette activité protectrice est due à des protéines  que nous appelons anticorps , que l'on découvrira trente ans plus tard. Ce transfert de protection par le sérum de souris immunisées marque le début de la sérothérapie. Ces sérums de souris sont utilisés en clinique humaine en 1891 et permettent la guérison d'un enfant atteint de diphtérie par injection de sérum de souris immunisée ! Cependant, l'utilisation de toxine virulente s'avère délicate et aléatoire : il est difficile d'évaluer la dose qui permet d'immuniser l'animal, entre une dose pouvant le tuer et une dose trop faible, insuffisante pour l'immuniser. Ramon en France et Glenny en Angleterre travaillent sur l'atténuation de ces toxines, par la chaleur ou le formol: ces anatoxines  (« *toxoid* » en anglais) n'ont plus d'activité pathogène mais sont toujours immunogènes. Les toxines atténuées permettent d'obtenir à la fois les vaccins anti-diphtérique (1923) et anti-tétanique (1926) chez l'Homme et sont utilisées pour immuniser des chevaux pour la sérothérapie.



Les bases de la vaccination sont posées, et c'est la montée en force des vaccins classiques : virus et bactéries atténués ou tués. Depuis les années 1980, avec les progrès de la biologie, des vaccins plus « ciblés » sont développés (voir chapitre « Les vaccins : approche immunologique »).

C'est autour des années 1960 que l'on découvrira les interactions cellulaires conduisant à la production et à la sécrétion d'anticorps. Enfin, c'est depuis les années 1995 que l'on comprend les interactions entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif, qui sont à la base de la réponse immunitaire  vaccinale.



Il est à noter que les premiers vaccins ont été produits en absence complète de toute notion sur le fonctionnement du système immunitaire : on injecte un pathogène atténué ou tué, et le receveur est protégé. Comment ? On ne sait pas à l'époque !

Au début du 20^{ème} siècle, les bases de la vaccination sont posées :

- atténuation des microbes et des toxines ;
- immunisation préventive (variole, tétanos, rage...) ou curative (rage...) ;
- les anticorps, dans le sérum, sont les agents de l'immunité  ;

mais on connaît bien peu encore le mécanisme de ces réactions ...



Le vaccin garde le statut particulier, qui faisait débat dès la variolisation et la vaccination de Jenner. C'est un médicament présentant deux spécificités : il est **administré à un sujet sain** (pour le protéger d'une maladie infectieuse future) et il est **utilisé à large échelle**.

NOTIONS FONDAMENTALES « IMMUNOLOGIE & INFECTIOLOGIE »

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. INTRODUCTION SUR LES MICROBES]

1.1. Qui sont-ils ?

Les micro-organismes (appelés couramment microbes) sont des organismes microscopiques, invisibles à l'œil nu, et présents presque partout sur Terre. Leur existence a pu être mise en évidence grâce à l'invention du microscope au XVII^{ème} siècle. Il en existe une multitude, allant des organismes très simples faits d'une cellule  (voir encart n°2 - La cellule), aux organismes plus complexes, leurs tailles et formes étant aussi variées. Ils sont généralement classés en quatre groupes :

- Les bactéries ;
- Les champignons  (microscopiques) ;
- Les parasites  ;
- Les virus.

Remarque : les virus sont un cas particulier de microbes. Ils ont besoin d'une cellule hôte pour survivre et se reproduire. De plus, ils sont plus petits et invisibles au microscope optique.

Les micro-organismes ne sont pas tous néfastes, bien au contraire ! A titre d'exemple, nous hébergeons dans notre corps, dix fois plus de bactéries que nos propres cellules et celles-ci sont essentielles au bon fonctionnement de notre organisme (pour la digestion notamment, dans notre intestin) ! Mais certains micro-organismes sont responsables de pathologies, comme illustré dans le tableau ci-dessous. Ces micro-organismes nocifs sont appelés, par conséquent, « pathogènes ».

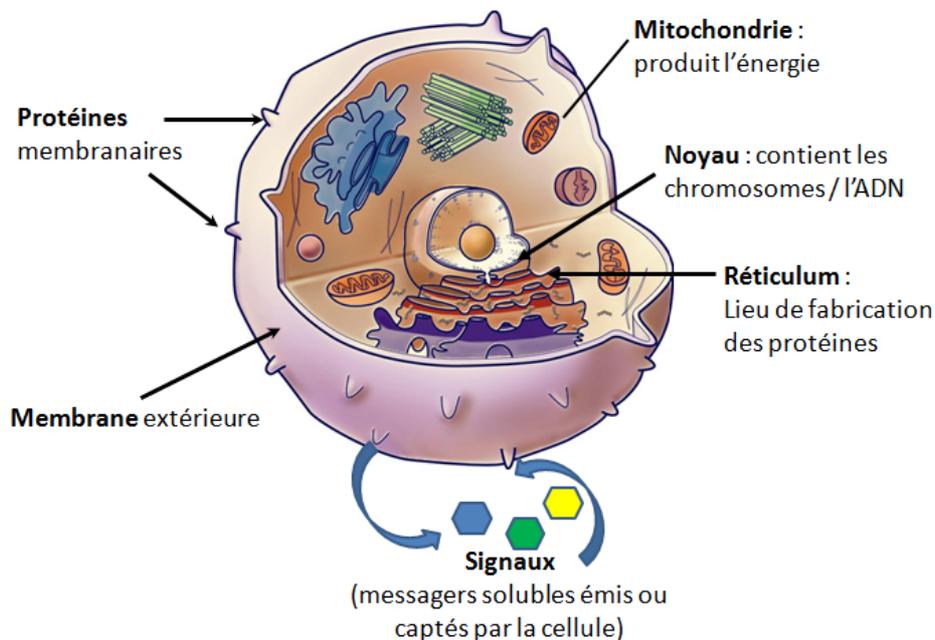
Type de maladie	Nom de la maladie	Agent pathogène responsable
Maladies bactériennes	Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ou bacille de Koch)
	Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>
	Tétanos	<i>Clostridium tetani</i>
	Diphthérie	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	Coqueluche	<i>Bordetella pertussis</i>
Maladies virales	SIDA	VIH
	Hépatites virales	VHA, VHB, VHC
	Poliomyélite	<i>Poliovirus</i>
	Rougeole	<i>Morbillivirus</i>
	Grippe	<i>Influenza</i>
	Rage	<i>Lyssavirus</i>
Maladies parasitaires	Paludisme	<i>Plasmodium spp</i>
	Gale	<i>Sarcoptes scabiei</i>
	Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>
	Maladie du sommeil	Trypanosome du groupe <i>Brucei</i>
Maladies fongiques	Teigne	Dermatophytes

Exemples de maladies infectieuses et agents pathogènes responsables en fonction de la nature du micro-organisme



Encart n°2 – La cellule

La cellule est l'unité de base de tout être vivant. Certains organismes, comme les bactéries, ne sont faits que d'une seule cellule. A l'opposé, les hommes sont constitués de plus de 10 000 milliards de cellules imbriquées les unes avec les autres. Il en existe quelques centaines de types différents (neurone, cellule cardiaque, cellule musculaire, ...). La cellule est organisée comme une véritable usine miniature, délimitée par sa membrane, avec à l'intérieur, des lieux de stockage, des lieux de production de molécules et d'énergie, des systèmes de communication. Bon nombre de ces fonctions sont assurées par des protéines, elles-mêmes fabriquées à l'aide d'instructions inscrites dans l'ADN , contenu dans le noyau de la cellule.



La membrane de la cellule est constituée majoritairement de lipides (graisses), mais aussi de protéines. La cellule communique avec l'extérieur grâce à des récepteurs présents au niveau de sa membrane : ce sont des protéines qui permettent les interactions et les échanges d'informations de cellule à cellule. Pour transmettre des informations à distance, certaines cellules sécrètent des messagers qui circulent dans le corps et sont reconnus par les récepteurs d'autres cellules.

1.2. Notions de réservoir et de source

On trouve les micro-organismes dans différentes localisations, appelés réservoirs , où ces agents se multiplient et se maintiennent. Il peut s'agir de :

- l'homme (Ex : individu malade pour le bacille de la tuberculose) ;
- l'animal (Ex : mammifères à sang chaud pour le virus de la rage) ;
- l'environnement comme l'eau, l'air et les sols (Ex : le sol pour la bactérie du tétanos).

Ces réservoirs peuvent être :

- endogènes dans le cas où le microbe est présent chez le patient (Ex : bacille de la tuberculose) ;
- exogènes dans le cas où le microbe est présent dans l'environnement du patient (Ex : virus de la rage).

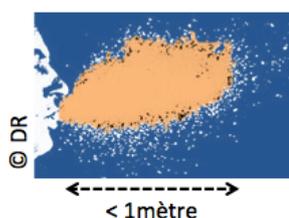
Les notions de réservoirs endogène et exogène sont importantes à connaître car elles permettent d'agir de façon différente en terme de prévention.

A la notion de réservoir est souvent associée la notion de source, qui correspond au fluide biologique où l'agent pathogène est présent et qui peut être à l'origine de l'infection de l'hôte. Dans le cas de la tuberculose, la source correspond aux sécrétions respiratoires, alors que pour la rage, il s'agit de la salive et pour l'hépatite C du sang.

1.3. Mode de transmission et mesures de prévention

La transmission de l'agent pathogène peut se faire selon plusieurs modes, dont les plus fréquents sont :

- par contact direct, notamment au niveau des muqueuses digestives ou sexuelles ;
- par voie aérienne via des gouttelettes (gouttes de grande taille, $>5\mu\text{m}$, véhiculées sur des distances inférieures à 1 mètre) ou des aérosols (gouttes de petite taille, $<5\mu\text{m}$, véhiculées sur de grandes distances pouvant dépasser 10 mètres) ;



Eternuer peut conduire à la projection de 40 000 gouttelettes, alors que tousser ou parler pendant 5 minutes, en génère 3000 !

- par l'intermédiaire d'un vecteur , comme par exemple le moustique anophèle pour le parasite *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme.

Certains agents pathogènes peuvent utiliser plusieurs modes de transmission. C'est le cas de certaines fièvres hémorragiques (comme la maladie à virus Ebola) qui peuvent se transmettre à partir d'animaux sauvages contaminés ou par contact avec un patient. Leur haute contagiosité  justifie des mesures d'isolement, de transport et d'analyse des prélèvements stricts ainsi qu'une protection renforcée du personnel soignant.

Enfin, il est important de mettre en regard des notions de contagion (transmission d'une maladie d'une personne à l'autre) et contagiosité (potentiel de contagion), la notion de virulence. Cette dernière est la capacité d'un microbe à induire une maladie grave (virulent = grave, nocif). Ainsi, un virus peut être très contagieux et peu virulent, dans le cas du rhume par

exemple: il se transmet facilement, mais la maladie n'est pas grave. Il peut être contagieux et virulent, comme dans le cas du virus Ebola.

Modes de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Exemples de mesures de prévention concernant la population
Contact direct via des muqueuses	Muqueuses digestives : salmonelloses, fièvre typhoïde, poliomyélite, infection au rotavirus. Muqueuses sexuelles : syphilis, mycoplasmoses, infection à VIH, HPV, herpès, ...	Hygiène pour la préparation et la conservation des aliments, cuisson des aliments, eau potable, tout à l'égout, recherche et traitement des porteurs sains, ... Utilisation de préservatifs, vaccination (si le vaccin existe)
Aérienne : aérosols, gouttelettes de salive	Tuberculose, coqueluche, SRAS, rougeole, grippe, infection à rhinovirus, ...	Port de masque, hygiène des mains, vaccination (si le vaccin existe)
Vectorielle	Peste (via les puces des rats), paludisme (via le moustique), maladie de Lyme (via la tique)	Lutte anti-vectorielle individuelle ou collective (moustiquaires, répulsifs, insecticides)
Autres : Transmission verticale (mère-enfant) Transmission par injection médicale ou accidentelle	Syphilis, rubéole, infection à VHB, VIH, toxoplasmose, paludisme, ... Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, paludisme, ...	Vaccination des femmes en âge de procréer (si le vaccin existe), dépistage et traitement précoce chez la femme enceinte, ... Dépistage chez les donneurs de sang ou d'organe

Modes de transmission et mesures de prévention associées

La compréhension du mode de transmission des infections permet de proposer des mesures de protection individuelles et collectives adaptées à la population réceptive, aux malades et au personnel soignant (mesures physiques comme le port de masque ou la mise en place de moustiquaires, mesures d'hygiène, mise en quarantaine, dépistage précoce de malades déjà infectés, ...).

Ces mesures peuvent être associées à différentes stratégies :

- Stratégie d'élimination : celle-ci vise à réduire à zéro cas, l'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an), sans parvenir à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. C'est le cas par exemple du tétanos, car le réservoir de l'agent pathogène est la terre ;
- Stratégie d'éradication : celle-ci vise à réduire à zéro cas, l'incidence de la maladie et à faire disparaître la présence de l'agent pathogène. L'éradication ne peut être envisagée que si le réservoir du microbe est strictement humain. L'OMS a déclaré, comme objectif, l'éradication de la variole en 1966, mais il n'a été atteint qu'en 1980. Quant à la poliomyélite, son éradication était un objectif de l'OMS pour l'année 1988 ... mais il n'est pas encore atteint.

1.4. Différentes phases de la maladie infectieuse

On distingue classiquement différentes périodes lors de l'infection par un microbe :

Période d'incubation

Il s'agit de la période se situant entre le moment de l'infection (moment où l'agent pathogène pénètre dans l'organisme) et le moment de l'apparition de signes cliniques d'infection. Elle est très variable d'un microbe à l'autre. De plus, pour un même microbe, cette période d'incubation dépend de facteurs liés à l'hôte (fatigue, immunité de l'individu lors de l'entrée de l'agent infectieux ).

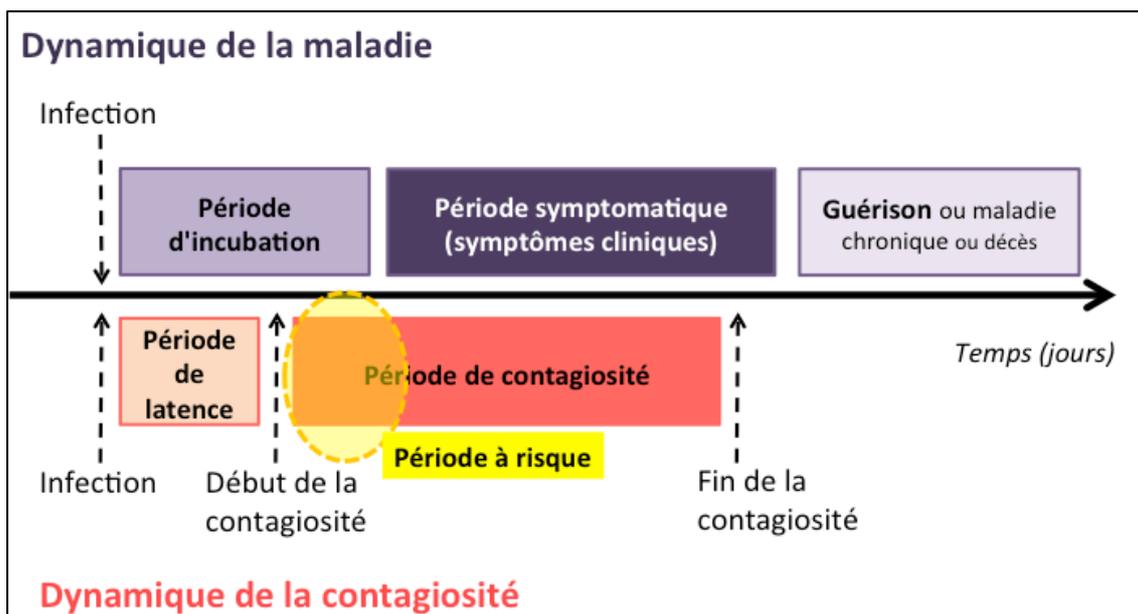
Période de latence

C'est le laps de temps qui s'écoule entre le moment de l'infection et le moment où l'agent devient transmissible à un autre individu.

Période de contagiosité

Il s'agit de la période durant laquelle l'agent infectieux est transmissible d'une personne à l'autre.

En règle générale, la période de contagiosité débute avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Il existe donc souvent, dans le cas des maladies infectieuses, une période à risque où l'individu est contagieux sans savoir qu'il est malade (voir figure ci-après).



Comparaison des dynamiques d'une maladie infectieuse et de sa contagiosité

Source : <http://books.openedition.org/irdeditions/1214>

	Maladie de Lyme	Rougeole	Tuberculose	Coqueluche
Incubation	Généralement de 7 à 14 jours	Généralement de 7 à 8 jours, l'éruption apparaissant à 14 jours	Généralement de 4 à 12 semaines	Généralement de 7 à 21 jours
Période de contagiosité	Pas de transmission inter-humaine	Précède l'apparition des premiers symptômes (3 à 5 jours avant l'éruption) et persiste jusqu'au 5 ^{ème} jour après le début de celle-ci	Tuberculose pulmonaire : 3 mois avant le diagnostic. Après la mise sous traitement adapté, la durée de contagiosité est variable. Même si la souche est sensible et le traitement bien conduit, un isolement respiratoire, de 15 jours en moyenne, est nécessaire.	Forte contagiosité : maximale au moment de la phase catarrhale et au début de la phase quinteuse et jusqu'à 3 semaines après le début des signes en l'absence de traitement antibiotique. Le sujet n'est plus contagieux après 5 jours de traitement antibiotique efficace.

Exemples de durée d'incubation et de période de contagiosité en fonction de la maladie infectieuse

Source : <http://www.inrs.fr/>

1.5. Notions d'endémie, épidémie et pandémie

Aux maladies infectieuses transmissibles sont associées les notions d'endémie , d'épidémie  et de pandémie  :

- L'endémie correspond à la persistance de cas d'une maladie dans un lieu donné (population ou région délimitée) pendant une longue période ;
Exemple : selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2014, il ne reste que 3 pays d'endémie pour la poliomyélite (Afghanistan, Nigéria et Pakistan), alors qu'ils étaient plus de 125 en 1988.
- L'épidémie correspond à l'apparition d'un nombre anormalement élevé de cas d'une maladie, concentrés dans le temps et dans l'espace ;
Exemples : les maladies épidémiques les plus fréquentes aujourd'hui en France sont la grippe saisonnière, la gastro-entérite et la varicelle.
Pour chaque maladie, le seuil épidémique est fixé à un certain nombre de cas pour 100 000 habitants. Il est de 80 pour la grippe saisonnière et de 272 pour la varicelle et les gastroentérites.
- La pandémie est une épidémie qui survient dans une zone géographique très étendue telle qu'un continent ou la planète entière.
Exemple : pandémie de grippe A (H1N1) en 2009.

Les maladies hautement contagieuses ou à risque d'entraîner des épidémies nécessitent un signalement aux autorités de santé locales et internationales, selon les recommandations du Règlement Sanitaire International (RSI), afin de mettre en place des mesures de protection

collectives. La quarantaine est l'isolement de personnes ou d'animaux suspects d'être porteurs d'agents infectieux  transmissibles à une population réceptrice. Sa durée est fonction du temps d'incubation propre à la maladie et elle doit respecter les droits des personnes.

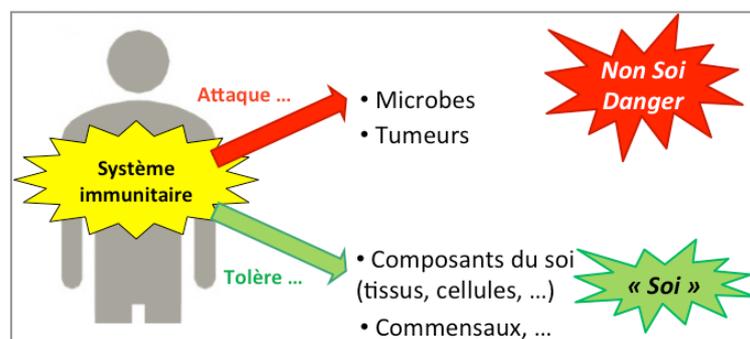
Face à ces pathogènes et ces maladies infectieuses, comment notre organisme se défend-il ? Quels sont les acteurs qui sont impliqués dans cette lutte contre les pathogènes ? C'est le thème du chapitre suivant.

[2. INTRODUCTION SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE]

2.1. Ses fonctions - Notions de « soi » et de « non soi »

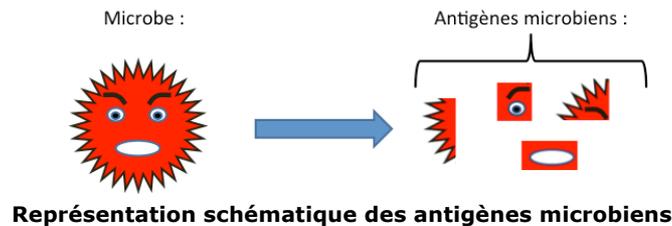
L'existence d'un système de défense de l'organisme était pressentie depuis des siècles : certains individus guérissaient de maladies (peste, variole) qui en tuaient d'autres et ces personnes semblaient protégées lors d'une deuxième exposition à la même maladie. Mis en évidence à partir de la fin du XIX^{ème} siècle, le système immunitaire était considéré alors uniquement comme un système de protection contre l'agression par des agents « étrangers » à l'organisme (appelés « non soi »), en particulier les microbes responsables des maladies infectieuses. Depuis, la connaissance du système immunitaire s'est affinée, et on sait maintenant qu'il est aussi impliqué dans la surveillance des tumeurs et l'intégrité du « soi ».

Quand il fonctionne correctement, le système immunitaire surveille l'écosystème que constitue l'individu, fait le ménage dans notre organisme pour éliminer les déchets et cellules mortes et surtout s'assure qu'aucun danger ne nous menace. Ainsi notre « soi », mais aussi les aliments, ou les microbes commensaux  qui vivent avec nous sont habituellement tolérés car ils ne sont pas identifiés comme des sources de danger. En cas d'infection par un microbe ou en cas de modification du « soi », induite par un virus ou une tumeur (considéré alors comme « non soi » par le système immunitaire), le système immunitaire se met en marche, notamment grâce à une réponse inflammatoire précoce, et implique autant d'acteurs que nécessaire pour éradiquer le « danger ». Puis suit normalement un retour au calme.



Discrimination « Soi » / « Non soi » par le système immunitaire

Les composés reconnus par le système immunitaire et capables de déclencher une réponse de ce dernier sont appelés « antigènes » . La réponse immunitaire peut s'exprimer par la production d'anticorps spécifiques ou par la production de cellules spécifiques. Les antigènes sont des fragments issus généralement d'une protéine, d'un lipide (graisse), d'un glucide (sucre) ou même d'ADN. Dans la suite du document, nous parlerons d'antigènes microbiens, qui sont des fragments de microbes, reconnus comme étrangers et capables de déclencher une réponse du système immunitaire.



2.2. Système immunitaire inné et système immunitaire adaptatif

Tous les organismes vivants (plantes, insectes...) sont capables de réagir à des agressions physiques ou infectieuses grâce à un **système immunitaire** appelé **inné** qui répond rapidement aux intrusions de toute nature, de manière large et peu ciblée. Les organismes vertébrés, dont l'Homme, ont en plus un **système immunitaire** appelé **adaptatif** dont la réponse est très spécifique et adaptée à l'intrus.

Système immunitaire inné

Le corps est protégé des agressions extérieures par de multiples barrières externes et internes : des barrières physiques telles que la peau sont efficaces pour empêcher les poussières, la plupart des microbes et certains produits chimiques de pénétrer dans l'organisme. Au niveau des muqueuses qui constituent des zones d'échanges et des portes d'entrée du monde extérieur, on rencontre en plus des liquides antiseptiques comme la salive ou le mucus intestinal. Cette protection est particulièrement efficace au niveau de la bouche (porte d'entrée des aliments et de l'air) et la sphère génito-urinaire. Dans l'intestin, de nombreux micro-organismes commensaux séjournent et se multiplient, assurant par compétition, une barrière supplémentaire contre l'invasion par des micro-organismes pathogènes.

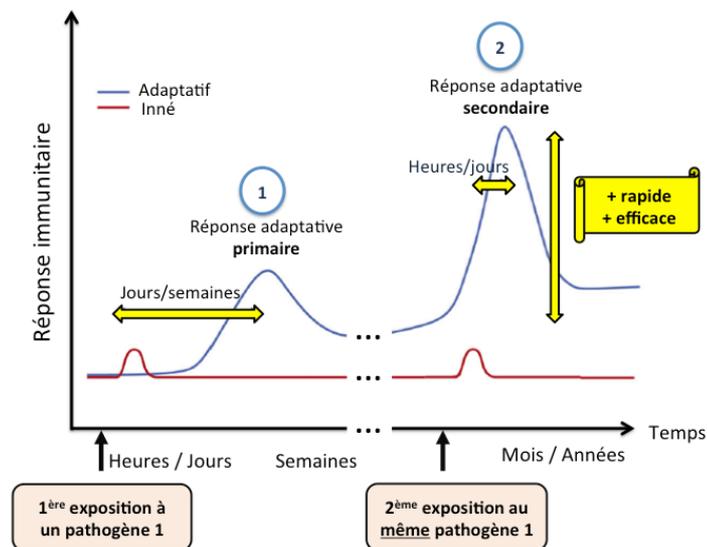
Que ce soit dans la peau ou les muqueuses, des cellules du système immunitaire inné assurent une surveillance et sont capables de détecter des éléments étrangers, de les ingérer (ce phénomène s'appelle la phagocytose 📖) afin de les détruire et de les présenter au système immunitaire adaptatif. Ce sont les premières cellules à être activées en cas de danger. Leur activation entraîne la sécrétion de diverses substances (messagers) qui ont la propriété d'attirer d'autres cellules en renfort. De plus, les cellules phagocytaires activées peuvent ensuite migrer vers des organes spécifiques, comme les ganglions où va s'élaborer la réponse immunitaire adaptative.

Système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif est une spécialisation des organismes supérieurs qui complète efficacement la réponse innée. Les vertébrés supérieurs qui ont une longue durée de vie, sont amenés à rencontrer de nombreux pathogènes au cours de leur existence, et ce à plusieurs reprises pour un pathogène donné. Ce système adaptatif, qui met en jeu les lymphocytes 📖, est plus lent à se mettre en place mais il présente une grande spécificité et une capacité d'adaptation à la nature du pathogène. Il est également doté de mémoire 📖, ce qui permet à l'organisme de mettre en place une réponse plus efficace et plus rapide lors d'une deuxième rencontre avec le même microbe.

Lors de la première rencontre avec un pathogène, une première réponse du système immunitaire adaptatif, que l'on appelle réponse primaire va se produire et atteindre son pic au bout d'une dizaine de jours (voir courbe bleue ① sur le graphe ci-après). Si le même pathogène est réintroduit plus tard, la réponse, dite secondaire, sera plus rapide (quelques jours), plus

intense, et plus adaptée au pathogène (voir courbe bleue②). Cette réponse secondaire est l'expression de la mémoire du système immunitaire adaptatif. Cette réponse est spécifique: l'introduction d'un pathogène différent (pathogène 2) entraînera à nouveau une réponse primaire anti-pathogène 2 du même type que celle de la première exposition au pathogène 1.



Evolution de la réponse immunitaire adaptative au cours du temps

La mémoire du système immunitaire adaptatif explique que l'on soit immunisé à vie contre certaines maladies développées dans l'enfance. Par exemple, dans le cas d'une réinfection par le virus de la rougeole, la réponse du système immunitaire déjà sensibilisé pendant l'enfance est tellement rapide et efficace que le virus est éliminé sans avoir le temps de se multiplier.

Remarque : la vaccination qui a pour but de protéger la personne lors d'une future rencontre avec un microbe utilise la mémoire du système immunitaire adaptatif. Elle sera abordée en détails dans le chapitre suivant.

Immunité innée 📖	Immunité adaptative 📖
1 ^{ère} ligne de défense contre les pathogènes	2 ^{ème} ligne de défense contre les pathogènes
Agit <i>rapidement</i> (heures ou jours), et est essentielle pour stimuler le système adaptatif	Est relativement <i>lente</i> à se mettre en place (jours ou semaines)
Est déclenchée par des « signaux de danger » ou de dégâts au niveau du tissu	Est déclenchée par la présentation d'un antigène spécifique (par les cellules du système inné)
Est activée par des <i>motifs</i> retrouvés à la surface d'un <i>très grand nombre de microbes</i>	Est <i>très spécifique</i> et adaptée à un microbe bien précis
Même réponse lors d'une exposition ultérieure au même microbe (réponse <i>standardisée</i>)	Réponse + <i>rapide et + forte</i> lors d'une exposition ultérieure au même microbe (mémoire immunologique)
Initie les mécanismes de réparation tissulaire	
Cellules impliquées (liste non exhaustive) : neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques	Cellules impliquées: lymphocytes (B et T)

Principales différences entre immunité innée et immunité adaptative

Adapté de : Leo O, *et coll.*, Vaccine immunology, Vol. 1 Issue 1 – Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology



Le **système immunitaire inné** permet une réponse **locale et rapide**, mais **peu spécifique**, aux intrusions de toute nature. De plus, les réactions immunitaires innées ne changent pas en cas d'expositions répétées à un même agent pathogène.

Le **système immunitaire** adaptatif permet une réponse **très spécifique** (adaptée au pathogène) mais plus lente à se mettre en place. Il est aussi doté de **mémoire**. Ainsi, il répond + rapidement et + efficacement aux contacts ultérieurs avec le même agent pathogène.

2.3. Ses acteurs : organes, cellules et messagers

Pour assurer au mieux sa fonction de veille, le système immunitaire est disséminé à travers tout l'organisme.

Les organes

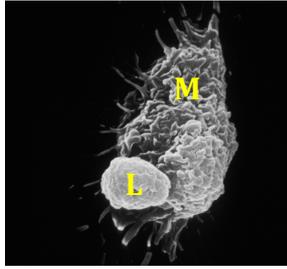
Notre système immunitaire est composé de différents organes :

- Les organes lymphoïdes primaires  qui sont les lieux de fabrication des cellules du système immunitaire et le lieu d'éducation des lymphocytes. Les cellules immunitaires comme toutes les cellules du sang ont une durée de vie courte et sont donc constamment renouvelées, au niveau de la moelle osseuse, située à l'intérieur des os, particulièrement des os plats (os de la hanche et sternum). Après leur fabrication, les lymphocytes sont "éduqués". Cette éducation se fait dans la moelle osseuse pour certains lymphocytes, appelés lymphocytes B  (B pour « *Bone marrow* », moelle osseuse en anglais), et au niveau du thymus, pour d'autres lymphocytes, appelés lymphocytes T  (T pour *Thymus*) ;
- Les organes lymphoïdes secondaires  : ils sont principalement constitués de la rate, des ganglions et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Ces différents organes sont disséminés à travers tout l'organisme, principalement aux portes d'entrée des pathogènes, et jouent le rôle de lieu de rencontre et de dialogue entre cellules du système immunitaire inné et cellules du système immunitaire adaptatif.

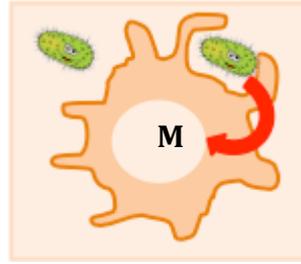
Les cellules

Les cellules du système immunitaire sont appelées « globules blancs » ou « leucocytes ». Il en existe une dizaine de types différents mais nous nous limiterons aux cellules suivantes :

- les cellules phagocytaires qui incluent notamment les macrophages  et les cellules dendritiques. Elles détectent le microbe, le « mangent » (on dit « phagocytent »), le détruisent ou le neutralisent. Elles présentent des morceaux de ce pathogène, les antigènes microbiens, aux lymphocytes. Pour remplir leurs fonctions, elles sont aux endroits stratégiques où elles peuvent rencontrer des microbes ou des particules : poumons, reins, foie, rate, peau, ...

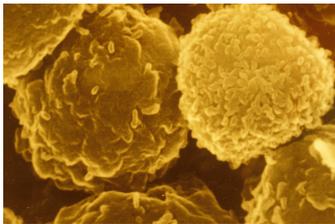


Macrophage (M) et lymphocyte (L)
(source : U277 - ©Inserm)

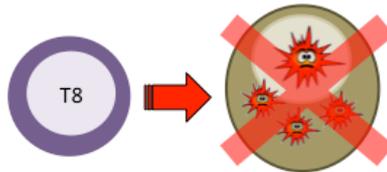


Représentation schématique d'un macrophage phagocytant un microbe

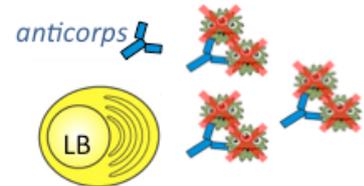
- les lymphocytes (B et T) sont pourvus de récepteurs capables de reconnaître les antigènes « non soi » dangereux, ce qui provoque une réponse spécifique et adaptée. Les lymphocytes B, une fois activés, produisent les anticorps. Les lymphocytes T peuvent jouer plusieurs rôles : certains orchestrent la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T4), d'autres tuent des cellules infectées par un microbe (lymphocytes T8), des sous-populations de lymphocytes T4 activent la réponse inflammatoire (Th17) et d'autres interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire et le retour au calme (lymphocyte T régulateurs ou T_{reg}).



Lymphocytes mature et immature. Le lymphocyte mature (clair) présente de nombreuses villosités à sa surface. Il est entouré ici de lymphocytes immatures moins riches en villosités. x4000
(source : Dantchev Dimitri - ©Inserm)



Représentation schématique d'un lymphocyte tueur T8 détruisant une cellule infectée par un virus



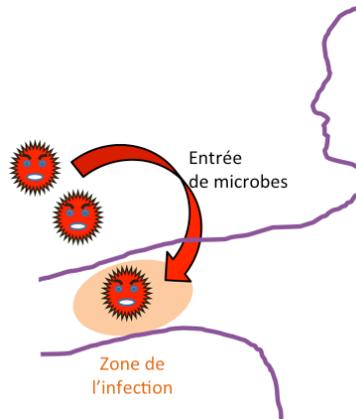
Représentation schématique d'anticorps, produits par le lymphocyte B (LB), neutralisant les microbes circulant dans le sang

Les messagers ou médiateurs

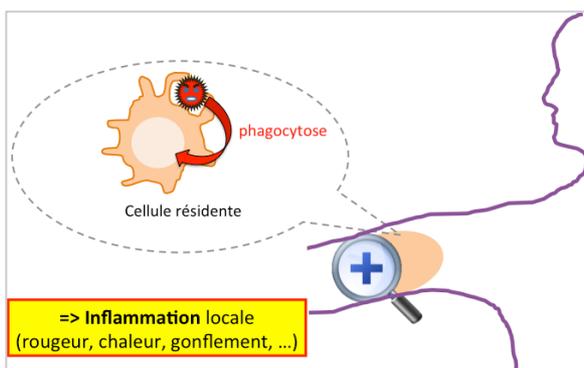
Les différentes cellules participant à la réponse immunitaire communiquent entre elles par des médiateurs, qui ont dans le système immunitaire un rôle équivalent aux hormones. Ces médiateurs appelés cytokines sont produits par des cellules activées pour stimuler d'autres cellules, à distance. Par exemple, un macrophage qui phagocyte un microbe produit une cytokine qui va attirer des lymphocytes T, alors qu'un lymphocyte T4 « chef d'orchestre » produit d'autres cytokines qui permettront d'activer des lymphocytes B pour produire des anticorps ou des lymphocytes T8 pour tuer des cellules infectées.

2.4. Mise en place de la réponse immunitaire

Nous allons prendre le cas d'une blessure au niveau de la peau (coupure par exemple), qui constitue la porte d'entrée de microbes dans les tissus sous la peau.



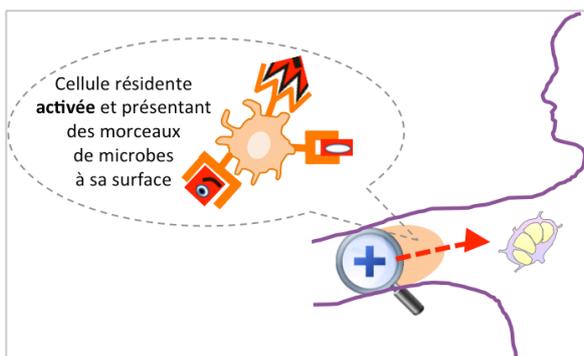
Quelles sont les différentes étapes d'activation du système immunitaire ?



1- Activation du système immunitaire inné localement (phase précoce ; immédiatement à quelques heures)

Les cellules résidentes présentes dans les tissus, notamment les macrophages, détectent l'entrée du microbe grâce à des récepteurs présents à leur surface. Elles le phagocytent. Puis, elles « donnent l'alerte » en sécrétant des messagers solubles appelés cytokines, afin de faire venir en renfort les cellules du système inné, patrouillant dans le sang.

Cette première phase correspond à la réponse inflammatoire au niveau du tissu et elle est associée aux signes principaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, gonflement et douleur.

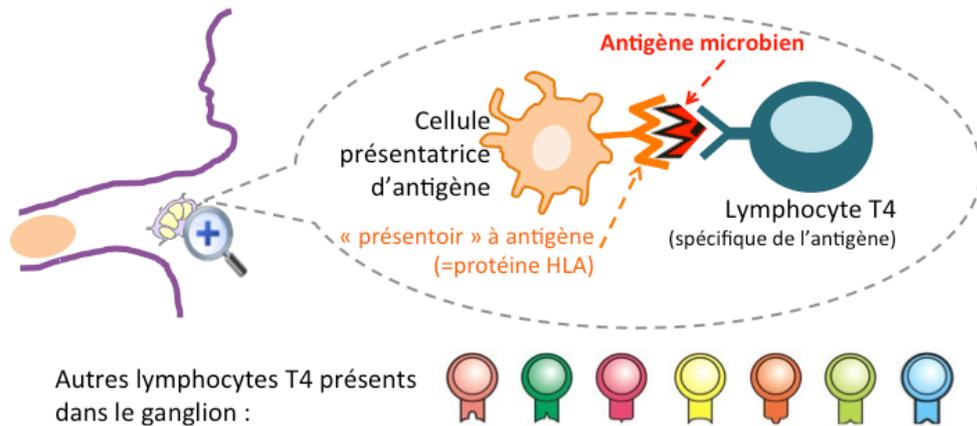


2- Migration des cellules résidentes activées vers le ganglion le plus proche (quelques heures)

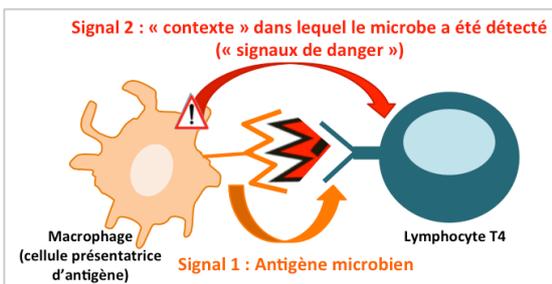
Les macrophages, ayant phagocyté le pathogène, présentent à leur surface des morceaux de ce microbe (les antigènes microbiens) et des molécules qui reflètent leur activation par les pathogènes phagocytés. Ils quittent alors le tissu et migrent jusqu'au ganglion le plus proche pour présenter aux lymphocytes ces antigènes microbiens et donner ainsi l'alerte.

3- Communication entre systèmes immunitaires inné et adaptatif (7 à 24h)

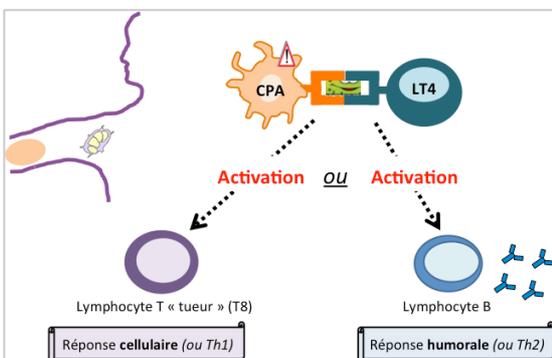
A l'arrivée dans le ganglion, les cellules présentatrices d'antigènes qui ont été activées interagissent avec les lymphocytes T4 (« chef d'orchestre ») spécifiques de l'antigène.



Les lymphocytes T4 reçoivent en réalité deux signaux de la cellule présentatrice d'antigène [📖] : le premier signal donne l'information sur l'antigène microbien, le deuxième signal donne l'information sur l'état d'activation du macrophage (ce que l'on appelle communément les « signaux de danger »). C'est la présence simultanée de ces deux signaux qui conduit à l'activation du lymphocyte T4, et à sa multiplication à l'identique.

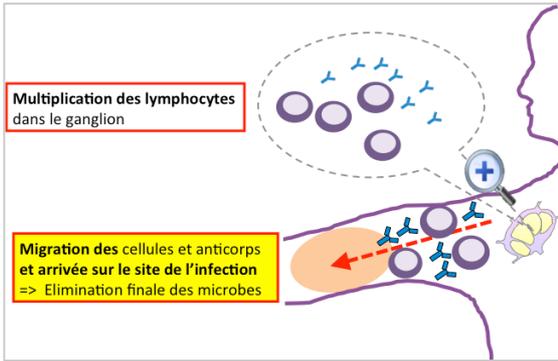


4- Activation du système immunitaire adaptatif (phase tardive ; 2 jours)



En fonction des informations que le lymphocyte T4 « chef d'orchestre » reçoit de la cellule présentatrice d'antigène, il va activer à son tour soit majoritairement les lymphocytes T8 « tueurs » (réponse dite « cellulaire » ou *Th1*), soit majoritairement les lymphocytes B producteurs d'anticorps (réponse dite « humorale » ou *Th2*).

L'activation des lymphocytes B ou T8 conduit à leur multiplication à l'identique ce qui se matérialise par un ganglion qui grossit en taille (*nous avons tous déjà senti un ganglion sous les aisselles, plus gros qu'à l'habitude, à la suite d'une coupure ou une piqûre au bras*). La réponse cellulaire est la mieux adaptée dans le cas de microbes infectant des cellules (bactérie intracellulaire ou virus), alors que la réponse humorale est la mieux adaptée si le microbe circule librement dans l'organisme (bactérie extracellulaire ou parasite).



5- Migration des lymphocytes et anticorps vers le site de l'infection (3 à 5 jours)

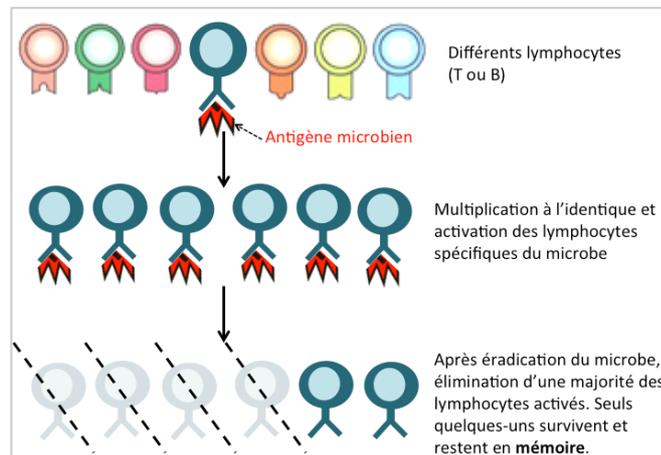
Une fois que l'ensemble des cellules (lymphocytes T4, lymphocytes B producteurs d'anticorps, lymphocytes T8 tueurs des cellules infectées) est opérationnel, toutes ces cellules et anticorps très spécifiques du microbe sortent du ganglion et migrent vers le lieu de l'infection. Par leur action conjuguée et coordonnée, ils vont alors débarrasser l'organisme du pathogène.

En tout, il faut compter environ une semaine pour que la réponse adaptative puisse se mettre en place efficacement au niveau du tissu lésé.

6- Retour au calme et mise en place de la mémoire (7 à 10 jours)

La réponse immunitaire doit être limitée dans le temps et s'arrêter quand il n'y a plus de danger. La phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut prendre 10 à 15 jours. Dans le meilleur des cas, les microbes ont été éliminés par les cellules du système immunitaire. Les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages présents au niveau du tissu. Ces derniers vont, de plus, sécréter des cytokines induisant la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Une sous-population de lymphocytes, les lymphocytes T régulateurs, interviennent aussi dans cette phase de retour au calme.

La majorité des lymphocytes ayant été activés par la présence du microbe est éliminée lorsque l'infection est résolue. Néanmoins, une faible proportion de lymphocytes T et B activés survit et garde la mémoire du pathogène. Ce sont ces lymphocytes qui seront activés en cas de 2^{ème} rencontre avec le même microbe et permettront ainsi une réponse plus rapide et plus efficace du système immunitaire adaptatif.

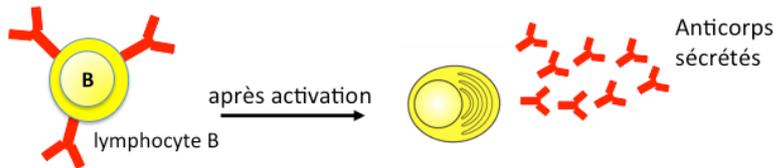




Encart n°3 – Les anticorps

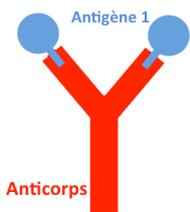
Les anticorps sont des protéines fabriquées par les lymphocytes B activés, en réponse à la présence d'un corps reconnu comme étranger (ex : antigène microbien).

Synonyme : immunoglobulines  ou Ig

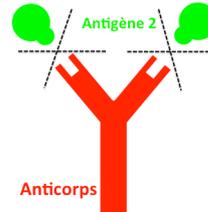


Reconnaissance spécifique de l'antigène

Un anticorps est capable de reconnaître un antigène, de s'y fixer afin de le neutraliser. Chaque anticorps reconnaît spécifiquement un antigène donné, comme illustré dans le schéma ci-dessous. Ainsi, un anticorps dirigé contre le virus de la grippe est capable de reconnaître et se fixer au virus de la grippe, mais il ne reconnaîtra pas et ne se fixera pas au virus de la rougeole.



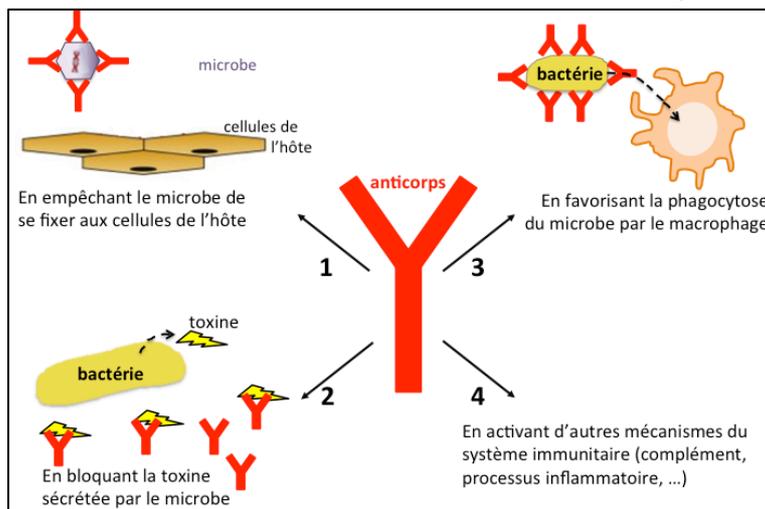
: liaison spécifique entre l'anticorps et l'antigène 1 (ex : virus de la grippe)



: pas de liaison spécifique entre l'anticorps et l'antigène 2 (ex : virus de la rougeole)

Modes d'action

Les anticorps contribuent à l'élimination du microbe de différentes façons :



(schéma adapté de *Perspectives in Vaccinology* Oberdan Leo O. et coll., 1 (2011))

Un anticorps est qualifié de **neutralisant** quand il se fixe à l'antigène microbien au niveau d'un site essentiel dans la fonction du microbe et bloque ainsi son action. On parle alors de neutralisation du pathogène (cas 1, 2 & 3 dans le schéma ci-dessus).



Encart n°3 (suite) – Les anticorps

Les anticorps circulant dans l'organisme sont aussi appelés immunoglobulines, ou en abréviation « Ig » .

Sans entrer dans le détail, ces immunoglobulines sont réparties, chez les mammifères, en cinq classes selon la structure des chaînes qui les composent :

- IgG : il s'agit des immunoglobulines prédominantes (70-75%) dans le sérum humain normal ;
- IgA : elles comptent pour environ 15 à 20 % des immunoglobulines sériques. Ce sont les immunoglobulines prédominantes dans les sécrétions des muqueuses (comme la salive, le lait, sécrétions trachéo-bronchiques et génito-urinaires) et au niveau de la peau ;
- IgM : Ce sont les plus grosses des immunoglobulines, on les retrouve uniquement dans les vaisseaux (sanguins et lymphatiques). Ces immunoglobulines se lient faiblement à l'antigène mais ont une grande capacité d'agglutination ;
- IgD : ces immunoglobulines sont très faiblement représentées dans le sérum ;
- IgE : elles sont peu présentes dans le sérum. On les retrouve majoritairement fixées à des cellules immunitaires (mastocytes) et elles participent à l'immunité contre certains parasites et aux phénomènes d'allergie.

Chez l'homme, le système immunitaire du nouveau-né n'est pas encore compétent et le fœtus est protégé passivement par des anticorps maternels, transportés sélectivement à travers le placenta (cas de tous les Ig sauf les IgM) ou via le lait maternel pour les nourrissons.

Au cours d'une infection, les premières immunoglobulines produites sont des IgM, puis des IgG. Ainsi l'analyse du type d'anticorps et de leur spécificité permet de savoir si l'infection est en cours ou passée.

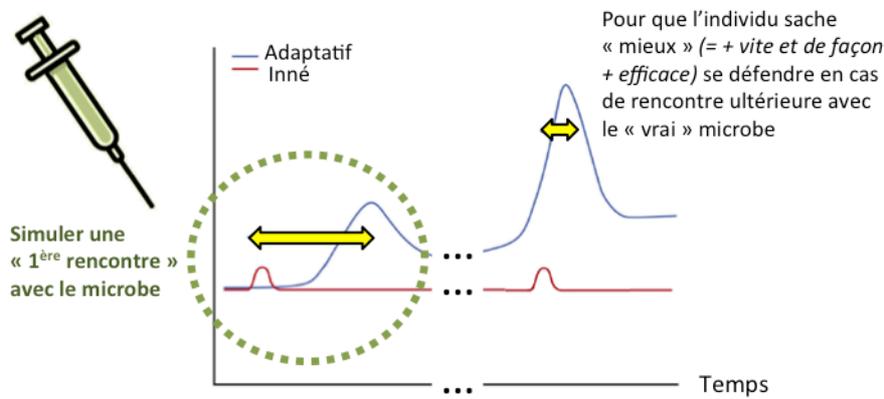
LES VACCINS : APPROCHE IMMUNOLOGIQUE

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. LES VACCINS : GENERALITES]

1.1. Qu'est-ce que la vaccination ?

La vaccination s'appuie sur la propriété de mémoire du système immunitaire adaptatif. Elle consiste à administrer à un individu sain des fragments d'un pathogène pour le protéger contre une maladie infectieuse, lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène. Les fragments de l'agent pathogène vont activer le système immunitaire qui gardera la mémoire de cette première rencontre. L'idée est de simuler une première rencontre « inoffensive » avec le microbe pour qu'une réponse immunitaire plus efficace se produise lors d'une rencontre ultérieure avec le même microbe.

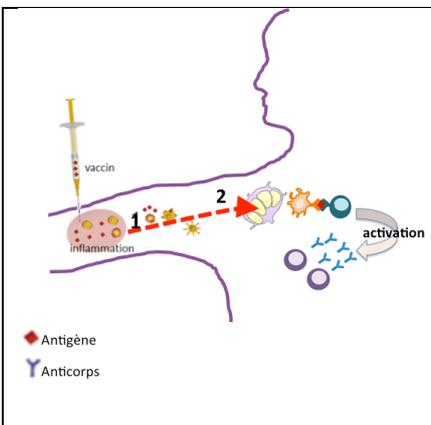


La mémoire immunitaire induite par les vaccins conduit ainsi à une protection de longue durée contre des infections par le même agent pathogène.

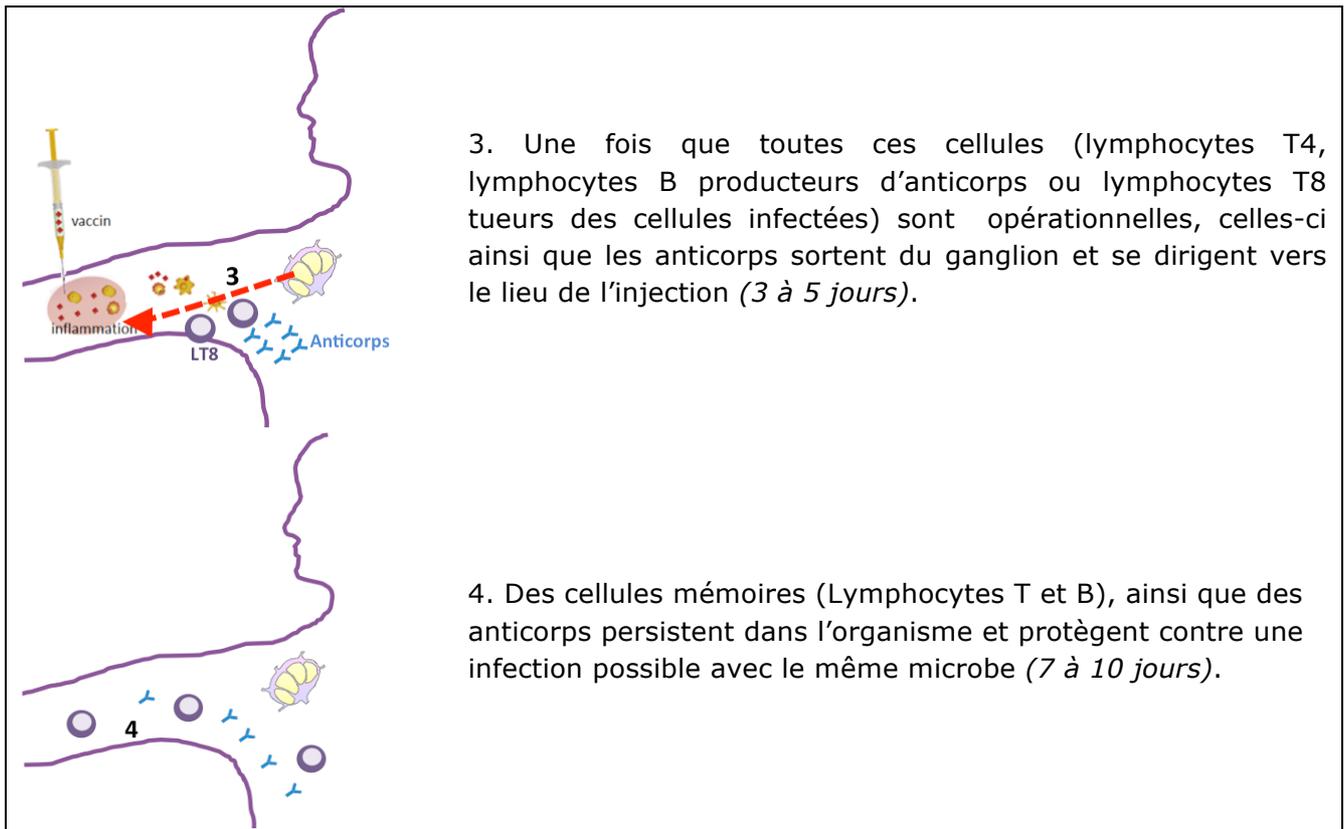
1.2. Les étapes lors de la réponse vaccinale

La cascade de réactions immunitaires lors de la vaccination rappelle celle qui se produit lors d'une infection et qui a été abordée précédemment.

Les différentes étapes sont résumées ci-après :



1. Lors de l'administration du vaccin, l'antigène microbien est capté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au niveau du site d'injection (*immédiatement à quelques heures*) ;
2. Après avoir phagocyté l'antigène microbien, la CPA migre vers le ganglion le plus proche pour présenter l'antigène au lymphocyte T4 (*quelques heures*). Un dialogue se met alors en place entre la CPA et le lymphocyte T4, ce qui conduit à l'activation du lymphocyte T4 (*7 à 24 heures*). Ce dernier active à son tour soit majoritairement les lymphocytes T8 « tueurs », soit les lymphocytes B producteurs d'anticorps (*1 à 2 jours*).



3. Une fois que toutes ces cellules (lymphocytes T4, lymphocytes B producteurs d'anticorps ou lymphocytes T8 tueurs des cellules infectées) sont opérationnelles, celles-ci ainsi que les anticorps sortent du ganglion et se dirigent vers le lieu de l'injection (3 à 5 jours).

4. Des cellules mémoires (Lymphocytes T et B), ainsi que des anticorps persistent dans l'organisme et protègent contre une infection possible avec le même microbe (7 à 10 jours).

(Adapté de : Leo O, et coll., Vaccine immunology, Vol. 1 Issue 1 - Understanding Modern Vaccines)

1.3. Vaccin idéal et vaccin dans la vraie vie ...

Le tableau ci-dessous fait le parallèle entre les caractéristiques du vaccin « idéal » et les vaccins tels qu'ils existent dans la vraie vie.

	Vaccin « idéal »	Vaccin « dans la vraie vie »
Sûreté	Ne provoque pas par lui-même d'infection et n'a pas d'effet secondaire	Les effets secondaires liés au vaccin sont rares mais peuvent exister
Protection	<ul style="list-style-type: none"> Protège de la maladie contre laquelle il a été fabriqué ; Protège sur une très longue durée ; Est efficace sur toutes les populations. 	<ul style="list-style-type: none"> Certains vaccins doivent évoluer face à un microbe qui change (ex : vaccin contre la grippe) ; Certains vaccins, nécessitent des rappels 📖 ; Leur efficacité varie selon les populations (ex : immunodéprimés, personnes âgées, non répondeurs).
Stimulation du système immunitaire	Stimule la bonne voie du système immunitaire en fonction du pathogène (voie Th1 & lymphocytes tueurs /voie Th2 & anticorps neutralisants 📖)	Certains candidats vaccins doivent être abandonnés en cours de développement (mauvaise stimulation, anticorps non neutralisant, ...)
Autres aspects pratiques	<ul style="list-style-type: none"> Peu cher par dose ; Biologiquement stable et facile à administrer. 	<ul style="list-style-type: none"> Coûts élevés, contraintes de production ; Précautions de conservation et d'administration ; ... tout cela dans un contexte de santé publique à prendre en compte



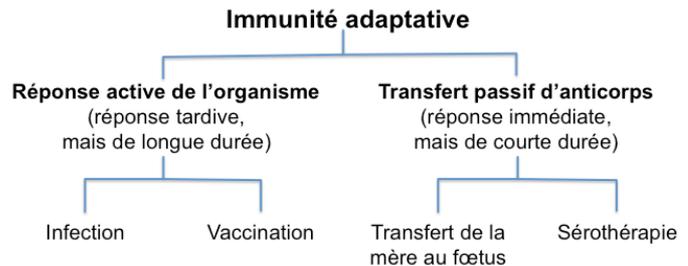
Encart n°4 – Sérothérapie et séro-vaccination

Sérum

Le sérum correspond à la partie liquide du sang, c'est-à-dire débarrassée des cellules. Le sérum contient notamment les anticorps.

Sérothérapie

La sérothérapie est l'utilisation de sérum, animal ou humain, riche en anticorps, à visée thérapeutique. Il s'agit donc d'un **apport passif** d'anticorps spécifiques : les anticorps du donneur vont agir, l'action ne dure que le temps de la durée de vie des anticorps dans l'organisme.



Elle est notamment utilisée dans le cas d'une intoxication ou d'une envenimation par piqûre de serpent ou de scorpion. La sérothérapie s'est développée à la fin du 19^{ème} siècle avec le traitement de la diphtérie par des injections de sérum de cheval hyperimmunisé avec de l'anatoxine diphtérique. Le cheval est longtemps resté la principale source des sérums utilisés en thérapeutique anti-diphtérique, anti-tétanique ou anti-botulique. Ce type de sérum, dit hétérologue car provenant d'une autre espèce, a été abandonné du fait des accidents allergiques qu'il risquait de provoquer. De nos jours, on administre de préférence des fragments d'anticorps, d'origine humaine. Par rapport à la vaccination, la sérothérapie a l'avantage d'agir quasi immédiatement dès l'injection du sérum, mais son action est de courte durée.

Remarque : Emil Adolf von Behring et Shitasaburo Kitasato ont découvert autour de 1890 que la protection contre la diphtérie se trouvait dans le sérum, c'était la découverte des anticorps. Von Behring a obtenu en 1901 le 1^{er} prix Nobel de physiologie ou médecine «*pour son travail sur la thérapie par le sérum (=sérothérapie), particulièrement son application contre la diphtérie, grâce à laquelle il a ouvert une nouvelle voie dans le domaine de la science médicale et par conséquent placé dans les mains du médecin une arme victorieuse contre la maladie et la mort*». (source : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/)

Séro-vaccination

La sérovaccination consiste à associer la sérothérapie à une vaccination : on immunise, contre un pathogène ou une toxine, par une injection associant un sérum immun et un vaccin. Le sérum immun (ou antisérum) apporte, par les anticorps qu'il contient, une immunité quasi immédiate, mais de courte durée, contre le microbe ou la toxine, le vaccin prend le relais après quelques jours en conférant une immunité de longue durée. La sérovaccination s'utilise principalement pour prévenir le tétanos dans le cas d'une plaie souillée chez un blessé qui n'est pas vacciné ou qui n'a pas reçu ses injections de rappel.

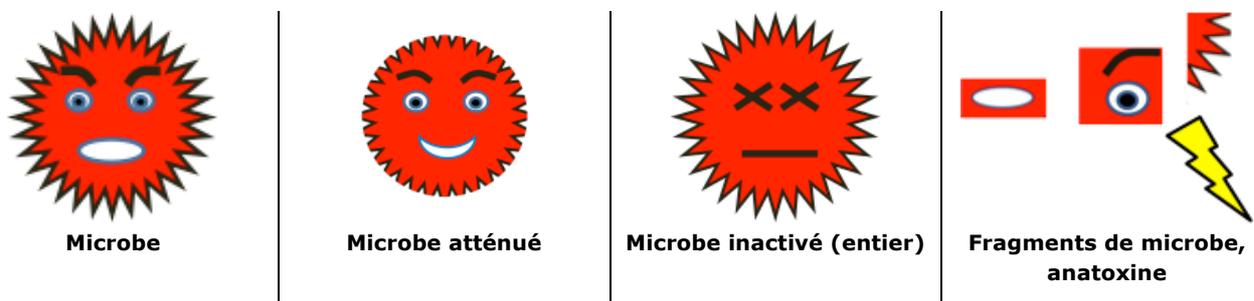
[2. LES VACCINS : DE QUOI SONT-ILS FAITS ?]

2.1. Introduction

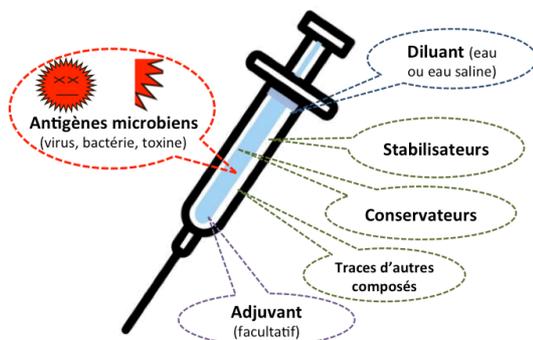
Les vaccins sont des médicaments particuliers car il s'agit de produits biologiques : ils sont fabriqués à partir d'agents pathogènes, comme des virus ou des bactéries.

On les classe généralement en 2 grands groupes, selon le type d'antigènes qu'ils renferment :

- Les vaccins vivants  atténués : ils contiennent des bactéries ou des virus entiers et « vivants » (dans le cas des virus, capables de se répliquer) mais affaiblis. Administrés dans l'organisme, ils déclenchent ainsi une affection *a minima* ;
- Les vaccins inactivés  : ils contiennent des bactéries ou des virus tués, entiers ou certains de leurs fragments (sous-unités, protéines, sucres complexes ou toxines inactivées). Ils ne peuvent en aucun cas provoquer la maladie qu'ils doivent prévenir.



En plus du principe actif  qu'est l'antigène microbien, un vaccin contient d'autres composés :



- des stabilisateurs
- des conservateurs
- un diluant
- éventuellement, un (ou des) adjuvant(s) 
- des traces d'autres composés liés au mode de fabrication du vaccin

La nature et la fonction de ces composés seront détaillées dans les paragraphes suivants.

2.2. Antigènes microbiens

Vaccins vivants atténués



Comme nous venons de le voir, ces vaccins contiennent des agents vivants ou capables de se multiplier dans l'hôte. Néanmoins, le pathogène a été atténué, c'est-à-dire rendu moins virulent, pour créer, chez la personne vaccinée, une infection avec peu ou pas de symptômes.

Ces vaccins présentent à la fois des avantages et des inconvénients comme énumérés dans le tableau ci-après.

Avantages	Limites et inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Protection vaccinale très proche de celle qui succède à une infection naturelle ; • Protection vaccinale rapidement obtenue (moins de 14 jours après vaccination) ; • Agissent à faible dose ; • N'exigent, en général, pas de rappel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas toujours possible d'atténuer la virulence d'un microbe tout en lui conservant des capacités immunogènes ; • Risque infectieux faible mais possible : ces vaccins peuvent être à l'origine de maladies infectieuses vaccinales, notamment sur des terrains à risque comme les immunodéprimés ou les femmes enceintes. Certaines personnes peuvent devenir porteurs chroniques (exemple : cas du vaccin poliomyélite oral).



Compte tenu du risque infectieux non nul de ces vaccins, ils sont **contre-indiqués sur des terrains à risque, notamment chez les immunodéprimés.**

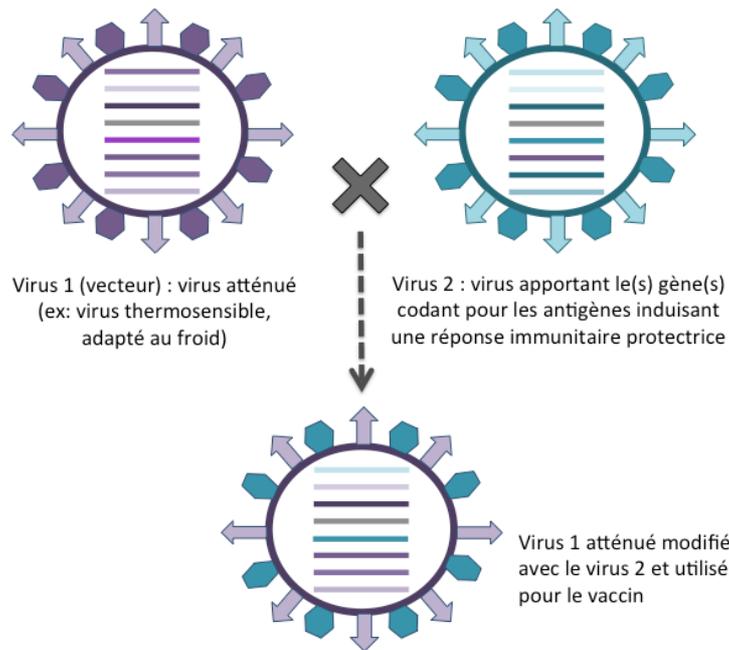
Comment atténue-t-on un pathogène ?



La photographie ci-contre illustre l'atténuation du virus de la rage par séchage (dessiccation) de moelle épinière de lapin, méthode utilisée dans les années « Pasteur ». Les techniques d'atténuation de microbes ont bien changé par rapport aux années « Pasteur » (pour plus de détails, voir l'introduction page 7 et l'encart n°1), grâce à la maîtrise de la culture de cellules en laboratoire depuis les années 1950.

Dorénavant, l'atténuation du pouvoir pathogène peut être obtenue :

- par passages successifs du microbe sur des cultures de cellules dans des conditions particulières : milieux nutritifs spécifiques ou cultures à froid (cultivés à basse température, ils deviennent inoffensifs à la température du corps) ;
- par manipulation génétique. En pratique, on inactive spécifiquement ou on élimine le(s) gène(s) responsable(s) du pouvoir pathogène du microbe (=gène(s) de virulence). Il faut bien entendu que ces gènes soient connus, ce qui n'est pas le cas de tous les microbes existants ... On obtient ainsi des microorganismes totalement inoffensifs mais très proches, immunologiquement, du microbe d'origine. Ils sont également intéressants du point de vue de la sécurité car ils évitent le risque de réversion vers la virulence ;
- par des techniques dites de « réassortiment ». Ces techniques permettent de faire présenter par un micro-organisme totalement inoffensif (le vecteur), des fragments du pathogène contre lequel on souhaite avoir un vaccin. Les gènes  codants pour ces fragments sont introduits dans le vecteur, qui les présentera ensuite à sa surface (voir la figure ci-après). On peut imaginer à terme faire porter par des vecteurs des fragments provenant de plusieurs agents pathogènes différents et obtenir ainsi des vaccins multivalents.



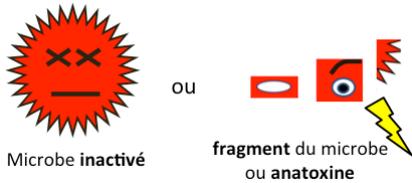
Réassortiment entre un virus atténué (virus 1) et un virus virulent (virus 2) lors de l'élaboration d'un vaccin vivant atténué
Adapté de Treanor JJ Infect. Med. 15:714

Quels sont les vaccins atténués disponibles en France ?

Pour la plupart, ce sont des vaccins dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins antibactériens atténués se révèle difficile. Il existe en fait un seul vaccin antibactérien de ce type largement utilisé chez l'homme : le vaccin contre la tuberculose ou B.C.G. (le B.C.G. ou Bacille de Calmette et Guérin est une forme atténuée du bacille responsable de la tuberculose bovine, le *Mycobacterium bovis*).

Vaccins viraux (nom commercial du vaccin®)	Vaccin bactérien (nom commercial du vaccin®)
Disponibles en France : Fièvre jaune (Stamaril®) Poliomyélite <i>en administration orale</i> Rougeole-Oreillons-Rubéole ou ROR (M-M-R VaxPro® ou Priorix®) Rotavirus (Rotateq® ou Rotarix®) Varicelle (Varivax® ou Varilrix®) Rougeole-Oreillons-Rubéole-Varicelle (Priorix Tetra® Proquad®)	BCG (Vaccin BCG SSI® intradermique)

Vaccins non vivants (ou inactivés)



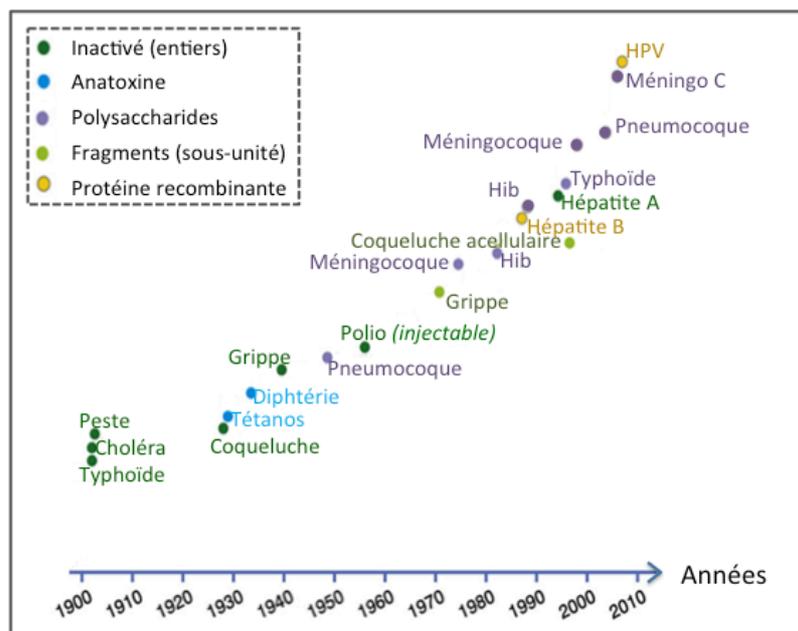
Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent contenir :

- le pathogène entier tué ;
- la toxine produite par le microbe, inactivée (on parle dans ce cas d'anatoxine). C'est le cas notamment des vaccins contre la diphtérie et contre le tétanos ;
- des sous-unités du pathogène qui sont des composés hautement purifiés. Il peut s'agir soit de fragments du microbe correspondant à des antigènes de surface du microbe, soit des protéines fabriquées par génie génétique (le vaccin contre l'hépatite B est le 1^{er} vaccin à avoir été fabriqué par cette méthode, en 1985), soit des sucres complexes (appelés polysaccharides ).

Les vaccins inactivés à pathogènes entiers sont généralement bien immunogènes mais peuvent avoir des effets indésirables  fréquents. Au contraire, les vaccins constitués de fractions antigéniques ou de sous-unités permettent généralement d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance. C'est ainsi que le vaccin anti-coquelucheux à germe entier qui était mal toléré n'est désormais plus disponible en France et a été remplacé par le vaccin acellulaire (sans cellule, composé de protéines bactériennes purifiées).

Avantages	Limites et inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Aucun risque infectieux car microbe non vivant => vaccin plus sûr, aucun risque d'infection vaccinale. • Vaccins constitués de sous-unités : stimulation immunitaire plus ciblée et meilleure tolérance 	<p>Vaccins souvent moins immunogènes car il s'agit de microbes tués, ou de fragments de microbes. => Ils nécessitent généralement d'être administrés à des doses plus élevées, éventuellement en présence d'adjuvant, et avec des rappels pour induire une bonne immunité à long terme.</p>

Le graphe suivant présente, en fonction du temps, les différents vaccins non vivants qui ont été développés ainsi que la nature de ces vaccins (entier, anatoxine, fragments, ...).



Composition des vaccins non vivants et date de mise sur le marché

abréviations : Hib=Haemophilus influenzae type b

Adapté de Perspectives in Vaccinology, Oberdan Leo O. et coll., 1 (2011)



Encart n°5 – vaccins monovalents, polyvalents ou combinés

Les vaccins **monovalents**  ne renferment qu'un seul antigène et sont donc dirigés contre une seule maladie.

Par exemple, le vaccin *Stamaril*[®] contre la fièvre jaune est un vaccin monovalent.

Les vaccins **polyvalents**  (ou multivalents) renferment plusieurs antigènes d'un même agent infectieux.

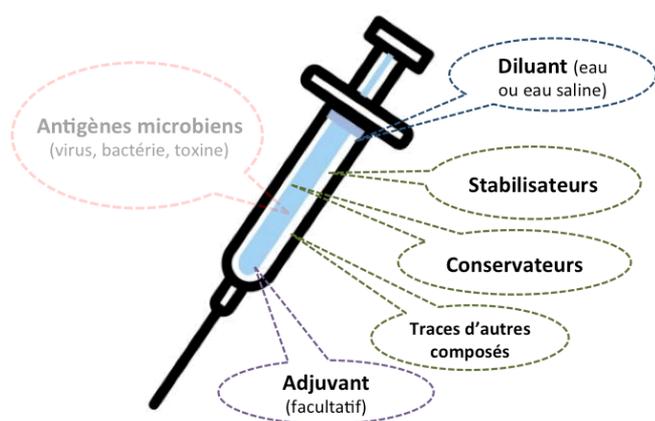
Par exemple les vaccins contre les infections à pneumocoque *Prevenar 13*[®] et *Pneumo 23*[®] contiennent respectivement 13 et 23 antigènes du pneumocoque.

Les vaccins **combinés**  (ou en association) renferment des antigènes de plusieurs agents infectieux différents.

Par exemple, les vaccins *M-M-R VaxPro*[®] et *Priorix*[®] contre la rougeole, la rubéole et les oreillons sont des vaccins combinés.

Par abus de langage, le terme "polyvalent" est aujourd'hui souvent utilisé pour désigner des vaccins combinés, pour les opposer aux monovalents dirigés contre une seule maladie.

2.3. Autres composants du vaccin



- L'adjuvant : voir le paragraphe 2.4. ;
- Le *diluant* est un liquide fourni en même temps que le vaccin. Il est utilisé pour diluer le vaccin jusqu'à la bonne concentration, avant son administration. Il s'agit généralement d'eau stérile ou de solution saline stérile ;
- Des additifs sont utilisés comme *stabilisateurs* : ils aident à garder l'efficacité d'un vaccin en maintenant stables l'antigène et d'autres composants du vaccin, pendant le stockage.

Ils empêchent notamment les composants du vaccin d'adhérer à la paroi du flacon. Ces additifs peuvent être des sucres (comme le lactose et le saccharose), des acides aminés (comme la glycine), ou des protéines (comme l'albumine ou la gélatine).

- Des *conservateurs* peuvent être ajoutés, pour prévenir toute prolifération bactérienne ou fongique, plus particulièrement lors de l'utilisation de flacons multi doses. Ils comprennent le thiomersal (voir encart n°6), le phénoxyethanol (utilisé aussi dans de nombreux cosmétiques) et le phénol (beaucoup moins utilisé).
- On peut retrouver aussi des *traces de composés* utilisés notamment lors des étapes de fabrication du vaccin, malgré les différentes étapes de filtration et de centrifugation qui

réduisent fortement la quantité de ces produits. En fonction des procédés de fabrication mis en œuvre, il peut s'agir de traces :

- ✓ de milieux de culture utilisés pour la culture des cellules ;
- ✓ d'antibiotiques, qui peuvent être utilisés lors de la culture des cellules pour éviter la contamination des cellules par des bactéries. Parmi les antibiotiques utilisés, on peut citer la néomycine, la streptomycine, la polymyxine B ou la gentamicine. La concentration en antibiotiques varie d'un vaccin à un autre, mais il s'agit souvent de traces résiduelles ;
- ✓ de protéines d'œuf ou de levure. C'est le cas de certains vaccins, notamment le vaccin contre la grippe : en effet, le virus de la grippe utilisé pour le vaccin est cultivé actuellement sur des œufs de poule, avant d'être inactivé. D'autres vaccins, comme le vaccin contre l'hépatite B ou le vaccin contre le papillomavirus (HPV) sont produits en utilisant une levure ;
- ✓ d'agent inactivant comme la formaldéhyde ou glutaraldéhyde, utilisé pour inactiver le microbe entier ou la toxine. Mais il est presque entièrement supprimé au cours de la purification du vaccin, les quantités restant dans le vaccin sont donc infimes.



Encart n°6 – Trois questions & réponses sur le thiomersal

Qu'est-ce que le thiomersal? (*Autres noms : thimérosal, mercuriothiolate et 2-éthylmercuriothio-benzoate de sodium*)

C'est un antiseptique dérivé du mercure. Il est utilisé généralement comme conservateur. Il a également été employé dans la fabrication de vaccins pour inactiver certains micro-organismes et toxines et pour maintenir une chaîne de fabrication stérile. On utilise le thiomersal depuis les années 1930 dans la fabrication de certains vaccins et autres produits médicaux.

Tous les vaccins contiennent-ils du thiomersal?

De nombreux vaccins homologués ne contiennent pas de thiomersal (vaccins sous forme monodose, vaccins dans lesquels le thiomersal interférerait avec l'efficacité vaccinale, par exemple de nombreux vaccins vivants). D'autres vaccins peuvent contenir des traces de thiomersal (<0,5 µg par dose) s'il a été employé comme conservateur au cours du processus de fabrication. Un troisième groupe de vaccins contient du thiomersal ajouté à des concentrations variables (10-50 µg par dose) comme conservateur afin de prévenir toute contamination par des micro-organismes lorsqu'ils sont présentés en flacons multi-doses. Ces vaccins multi-doses ne sont généralement pas utilisés en France.

Le thiomersal est-il identique au méthyl-mercure?

Non. Le thiomersal contient une forme de mercure différente à savoir de l'éthylmercure qui ne s'accumule pas : il est métabolisé et éliminé de l'organisme beaucoup plus rapidement que le méthylmercure.

Pour consulter le dossier complet :

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/questions/fr/



Encart n°7 – Allergies et vaccination

La vaccination des personnes allergiques suscite des appréhensions de la part du public et du corps médical. Les travaux les plus récents et la purification de plus en plus poussée des vaccins ont prouvé le caractère périmé et abusif du dogme de la contre-indication vaccinale formelle chez les personnes allergiques. Seuls quelques rares cas obligent le médecin à différer ou à suspendre le rythme normal des vaccinations. Le caractère parfois imprévisible de l'allergie, et en particulier de sa forme grave (la réaction ou le choc anaphylactique) impose que tout vaccinateur, dans son cabinet, dispose des moyens thérapeutiques immédiats pour y faire face.

De plus, il faut savoir que l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient : la personne allergique est plus qu'une autre sensible à certaines infections. La connaissance de la composition des vaccins permet de lever certaines des appréhensions. Toute personne allergique avérée à l'un des constituants d'un vaccin ne devrait pas recevoir un autre vaccin le contenant : pour la néomycine et la streptomycine, seules les réactions anaphylactiques immédiates sont des contre-indications. Aucun vaccin ne contient de pénicilline.

Chez les personnes allergiques à l'œuf, il faut distinguer les vaccins cultivés sur œuf embryonné de poule (grippe, fièvre jaune, encéphalite à tiques), dont le contenu en protéines de l'œuf est démontré et qui comportent un risque chez l'allergique à l'œuf, des vaccins préparés sur culture de fibroblastes de poulet (rougeole, oreillons, rubéole), dont le contenu en protéines de l'œuf est pratiquement nul et le risque chez l'allergique à l'œuf, limité.

Les allergies supposées, non avérées, ou les allergies chez des proches de la famille ne sont pas des contre-indications. Les seules contre-indications sont les réactions anaphylactiques chez la personne à vacciner.

Voir dossier complet « Vaccination des personnes allergiques » dans le Guide des vaccinations 2012 – Inpes éditions (www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf).

2.4. Zoom sur les adjuvants

Les adjuvants sont utilisés pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien contenu dans le vaccin. Les vaccins n'en contiennent pas obligatoirement :

- les vaccins vivants atténués sont suffisamment immunogènes et ne nécessitent donc pas d'adjuvant ;
- la plupart des vaccins inactivés nécessitent l'ajout d'un adjuvant.

Les adjuvants permettent aussi de :

- réduire la quantité d'antigène par dose (intéressant notamment en cas de pandémie où la fabrication d'un nombre suffisant de doses de vaccin peut être un facteur limitant la vaccination) ;
- réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation ;
- renforcer la réponse immunitaire chez des personnes « faibles répondeurs » ou avec un certain degré d'immunosuppression (notamment les personnes âgées).

Un peu d'histoire autour des adjuvants

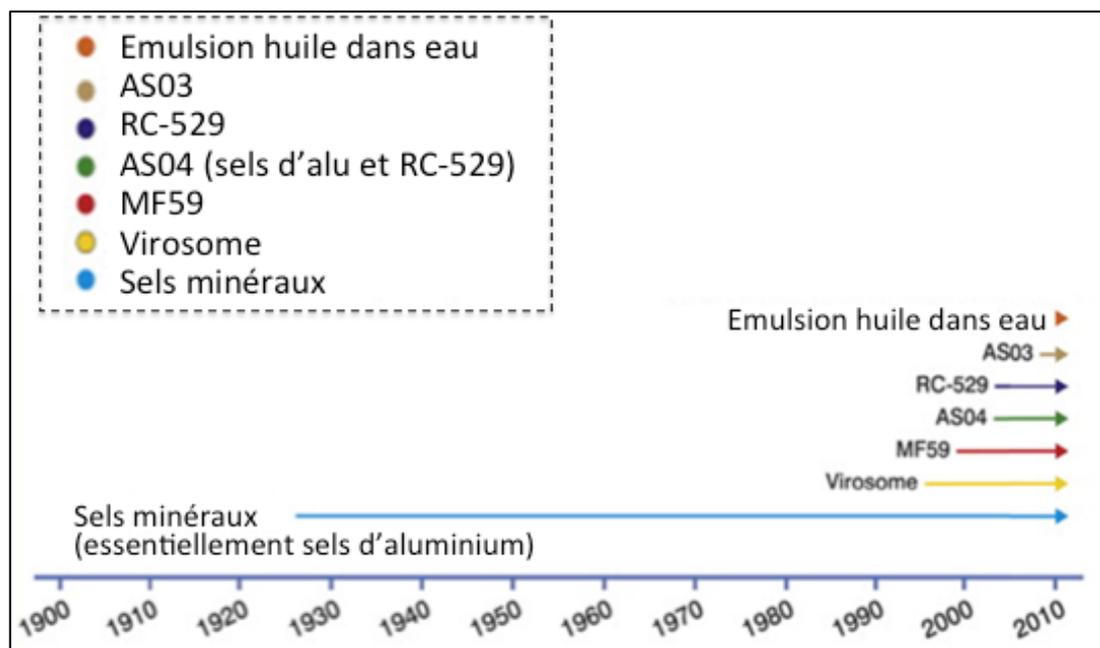
Comportant des pathogènes entiers, les 1^{ers} vaccins mis au point ne nécessitaient pas d'adjuvant pour déclencher une réponse immunitaire suffisante. C'est avec la production des sérums antitétanique et antidiphtérique que l'on observa l'insuffisance de cette réponse après injections d'anatoxines purifiées, et que la notion d'adjuvant vit le jour. Gaston Ramon avait conclu en 1925 que la production d'antitoxines par les chevaux était meilleure lorsque l'on générait des abcès ou d'autres réactions inflammatoires chez l'animal. Il se tourna alors vers des substances diverses (ex : tapioca, saponine, miettes de pain !), appelées **adjuvants**, qui amélioraient fortement la réponse en anticorps si elles étaient injectées en même temps que l'antigène. En 1926, Alexander Thomas Glennie conçut le premier vaccin anti-diphtérique avec les sels d'aluminium comme adjuvant. Depuis la fin des années 1920, des adjuvants ont ainsi été ajoutés dans les vaccins de manière empirique pour augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale. Les sels d'aluminium ont été et sont encore essentiellement utilisés.

Quels adjuvants sont utilisés ?

Les plus utilisés sont les sels d'aluminium, mais depuis quelques années de nouveaux adjuvants ont été développés.

On peut les classer en différents groupes :

- les sels minéraux dont les sels de calcium et les sels d'aluminium ;
- les émulsions composées d'un mélange huile et eau : le squalène fait partie de cette catégorie (adjuvants MF59 et AS03) ;
- les dérivés bactériens qui sont souvent des extraits de membranes bactériennes (lipopolysaccharide ou LPS, Monophosphoryl lipid A ou RC-529) ;
- les glucides ou carbohydrates ;
- les liposomes (vésicules artificielles formées de couches de lipides) ou virosomes (liposomes incluant des protéines virales).



Utilisation des adjuvants dans les vaccins

(Adapté de Perspectives in Vaccinology Garçon N. et coll., 1 (2011))

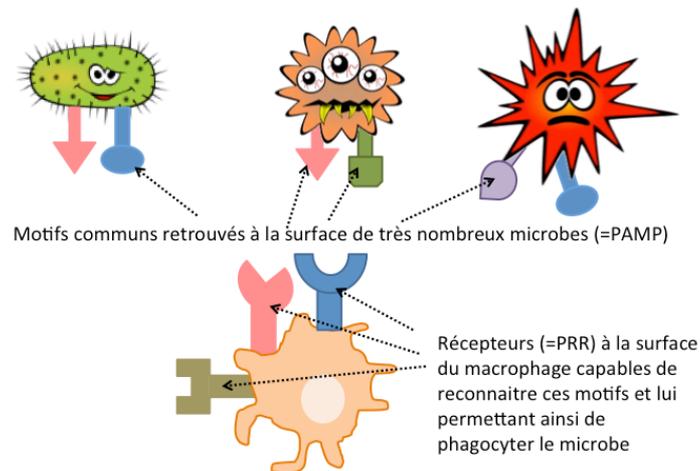
Mode d'action des adjuvants

Les adjuvants sont utilisés depuis environ un siècle mais leur mécanisme d'action est de connaissance récente. Leur rôle est maintenant mieux compris, à la lumière des travaux actuels sur l'immunité innée, qui ont valu le prix Nobel de médecine à Jules Hoffmann, Ralph Steinman et Bruce Beutler, en 2011.

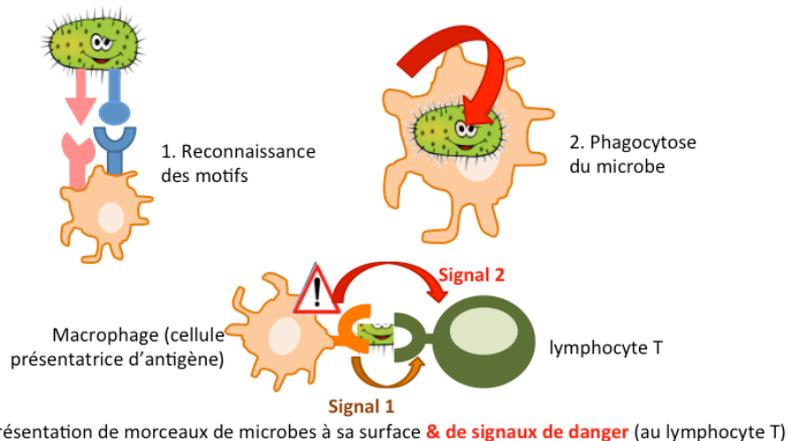
Nous avons vu qu'un vaccin a pour but d'induire chez un individu, sans lui nuire, les réactions immunitaires qu'il développerait normalement en réponse à une attaque par un pathogène. Dans un vaccin, l'antigène microbien permet d'induire une réponse spécifique (via le système immunitaire adaptatif et la production de cellules T & B mémoires). Mais, pour être efficace, le vaccin doit d'abord stimuler les cellules du système immunitaire inné qui activeront à leur tour les cellules du système immunitaire adaptatif. Certains antigènes microbiens vaccinaux ne stimulent pas suffisamment le système immunitaire inné, il faut dans ce cas ajouter un adjuvant.

Faisons un petit retour en arrière sur la cascade de réactions immunitaires suite à l'entrée d'un microbe. Dès l'entrée du microbe au niveau du tissu, les cellules résidentes (macrophages et cellules dendritiques) le reconnaissent et le phagocytent. Comment se fait cette reconnaissance ? On sait maintenant que les cellules résidentes possèdent des récepteurs capables de détecter certains motifs retrouvés à la surface de nombreux pathogènes. Les récepteurs sont appelés PRR (de l'anglais « *Pathogen-Recognition-Receptor* ») et les motifs microbiens, PAMP (de l'anglais « *Pathogen-Associated- Molecular Pattern* »).

Par exemple, les dérivés bactériens comme le LPS ou le Monophosphoryl lipid A (utilisés comme adjuvant) sont des motifs PAMP.



C'est grâce à la présence de ces motifs PAMP que le macrophage peut détecter, grâce à ses récepteurs PRR, que le microbe est un pathogène et le phagocyter. C'est aussi grâce à ces motifs que le macrophage va produire, dans un deuxième temps, des signaux de danger (signal 2 dans le schéma ci-dessous) en plus du signal 1 qui correspond à la présentation de l'antigène microbien au lymphocyte T4.



Contrairement aux vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés (notamment ceux constitués de sous-unités, de protéines recombinantes [📖], d'anatoxines) sont dépourvus de ces motifs PAMP. Les adjuvants en activant les récepteurs PRR des macrophages permettent de compenser l'absence de PAMP dans ces vaccins et donc signaler que ces antigènes sont à associer à des pathogènes.



Les adjuvants servent entre autres à donner le « signal de danger » pour que le système immunitaire soit activé et que le vaccin fonctionne !



Encart n°8 – L'aluminium-adjuvant, comment cela marche ?

Les sels d'aluminium sont le plus ancien adjuvant utilisé, dès 1920 (Ramon, Glenny) pour favoriser la réponse immunitaire contre les toxines diphtérique et tétanique. Les formes les plus utilisées sont l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium, et le phosphate double aluminium et potassium...

On a longtemps pensé que l'aluminium avait le rôle « physique » de présenter plus efficacement l'antigène (Ag) aux cellules présentatrices d'antigène (CPA), et permettait un contact plus long entre l'Ag et la CPA. L'analyse des mécanismes moléculaires de la présentation antigénique a montré récemment (2007-2009 !) que les sels d'aluminium agissent en stimulant la réponse anti-pathogène du système immunitaire inné, jouant ainsi le rôle du signal de danger décrit précédemment.

[3. LES VACCINS : COMMENT LES FABRIQUE-T-ON?]

3.1. En bref : de la conception du vaccin à sa commercialisation

Les vaccins font partie des produits pharmaceutiques les plus difficiles et les plus longs à mettre au point. En effet, les vaccins ont généralement pour cible une large population d'individus sains, notamment une population pédiatrique, en vue de mesures préventives contre une maladie infectieuse. La sécurité est donc un enjeu majeur pour tous les vaccins : elle est

évaluée à chaque étape du développement d'un vaccin et la surveillance se poursuit indéfiniment après la mise sur le marché du vaccin.

Il faut compter entre 10 et 20 ans pour développer un vaccin (temps moyen : 12 ans).

Un grand nombre d'étapes sont nécessaires, de sa conception à sa commercialisation :

1/ Comprendre la maladie :

La caractériser (diagnostic fiable, données épidémiologiques ) ;

Connaître la physiopathologie et les mécanismes de défense du corps humain.

2/ Comprendre l'agent pathogène associé à la maladie :

L'identifier, connaître son réservoir (Source ? Vecteurs ?) ;

Bien le caractériser (propriétés biochimiques et physiques, antigènes, modalités de prolifération, ...) ;

Générer des modèles animaux capables de mimer la maladie de l'homme.

3/ Fabriquer différents vaccins candidats (études précliniques) :

Trouver des méthodes d'inactivation ou d'atténuation du pathogène ;

Sélectionner et purifier l'antigène approprié susceptible de stimuler la réponse immunitaire ;

Trouver (si nécessaire) l'adjuvant le plus adapté à ce microbe ;

Démontrer la stabilité, l'innocuité (en fonction des doses) et l'immunogénicité  du candidat-vaccin, ainsi que son aptitude à protéger contre la maladie dans des modèles animaux ;

Produire les lots pilotes.

4/ Réaliser l'étude clinique chez l'Homme (voir encart n°8 sur les essais cliniques) :

Les différentes phases (phases I, II et III) visent à déterminer à la fois l'efficacité et la sécurité du vaccin chez l'Homme, mais aussi les doses optimales et l'éventuelle place du vaccin dans le calendrier vaccinal. Cela prend entre 9 et 14 ans.

5/ *En cas de résultats positifs de l'étude clinique* : Enregistrer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM ), auprès de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), dans le cas de la procédure centralisée (délai : 210 jours – hors procédure d'urgence)

La réglementation européenne relative à l'AMM pour les médicaments à usage humain classe les vaccins dans les médicaments immunologiques. L'AMM n'est délivrée qu'après une évaluation de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin, c'est-à-dire une appréciation du rapport bénéfice/risque.

6/ Produire le vaccin à des fins commerciales

70% du temps de production du vaccin est dédié aux contrôles qualité (100 à 500 tests qualité par production de lot de vaccin) ! La production peut prendre de 6 à 24 mois.

Les étapes de production seront détaillées dans les paragraphes suivants.

7/ Réaliser un suivi post-AMM

Des études post-AMM sont menées pour détecter des effets indésirables rares (non détectés lors des études cliniques), des interactions avec d'autres vaccins ou, plus largement, d'autres médicaments. La pharmacovigilance  est ainsi réalisée sur le terrain, dans la « vraie vie » et non pas sur la population restreinte des essais cliniques.

Développement préclinique	Développement clinique			Suivi post-AMM
Mise au point du candidat vaccin	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
	<i>Tolérance</i> 1 ^{ère} administration chez l'homme	<i>Immunogénicité</i> Choix de la dose et du schéma vaccinal	<i>Efficacité</i> vaccinale Etudes « pivots » pour le dossier d'enregistrement	<i>Pharmaco-épidémiologie</i> Etudes post-AMM
	Nombre restreint d'individus (généralement entre 10 et 100)	Nombre plus important d'individus (habituellement entre 50 et 500)	Nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population ciblée	Larges cohortes, population générale

Phases de développement d'un nouveau vaccin

(Adapté de « Recherche publique et privée autour des vaccins en France » de O. Launay, ADSP n°71 juin 2010)



Encart n°9 – Les essais cliniques

(Extraits du Grand angle « Essais cliniques » de la revue n°16 Science & santé de l'Inserm)

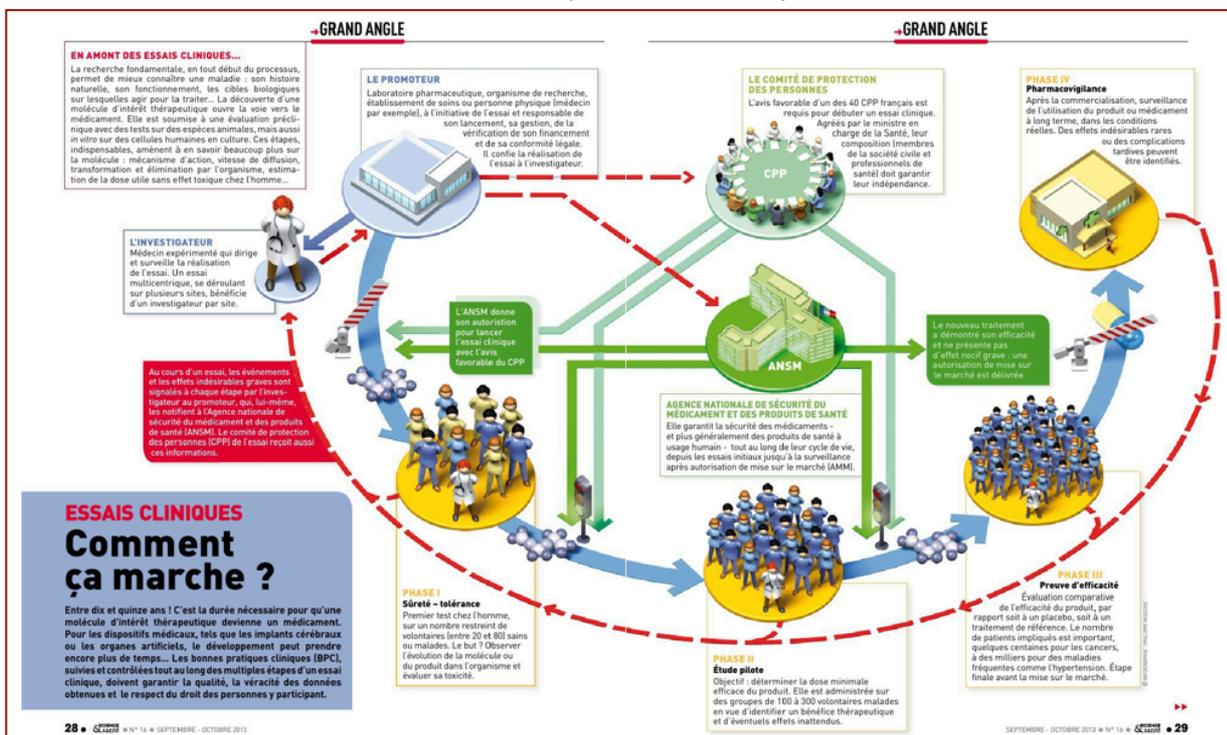
Surveillés et contrôlés de près par les autorités sanitaires, les essais cliniques constituent une étape essentielle entre le laboratoire de recherche et le malade. Ils permettent de valider ou invalider une hypothèse scientifique issue de la recherche fondamentale. Avec pour résultat espéré la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles perspectives de recherche.

Qui peut participer ?

Des patients sous traitement ou des personnes non malades. Le recrutement se fait chez le médecin, par voie d'affichage ou par annonces, mais on peut aussi se porter volontaire auprès des centres d'investigation clinique (CIC) ou des sociétés pharmaceutiques. Chaque étude possède des critères d'inclusion, fondés sur l'âge, le sexe, le type et le stade de la maladie, les antécédents médicaux, les maladies associées, qui garantissent l'homogénéité des groupes, et donc l'obtention de résultats fiables, pertinents et robustes.

À quels essais ?

Le site www.notre-recherche-clinique.fr localise les essais conduits en France, d'après le Répertoire public des essais cliniques de médicaments menés par des promoteurs hospitaliers, académiques et industriels. Des répertoires internationaux existent (*Clinical Trials* et *My Clinical Trial Allocator*). On peut consulter aussi les bases spécialisées sur le cancer, via l'Institut national du cancer, ou sur les maladies orphelines, via Orphanet.



Dossier complet à télécharger sur le lien :

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/magazine-science-sante/archives-du-magazine>

3.2. Les étapes de fabrication des vaccins

Les différentes étapes de fabrication du vaccin comprennent :

La **fabrication du principe actif** (l'antigène microbien), notée « fabrication biologique et biochimique » dans le schéma suivant : elle est réalisée quasi exclusivement dans un environnement stérile pour éviter toute contamination. Elle nécessite de constituer une *banque de germes* (virus ou bactéries) qui doivent garder des propriétés constantes afin de produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles (stocks congelés ou lyophilisés 📖).



Exemple de fermenteurs utilisés pour la production de vaccins

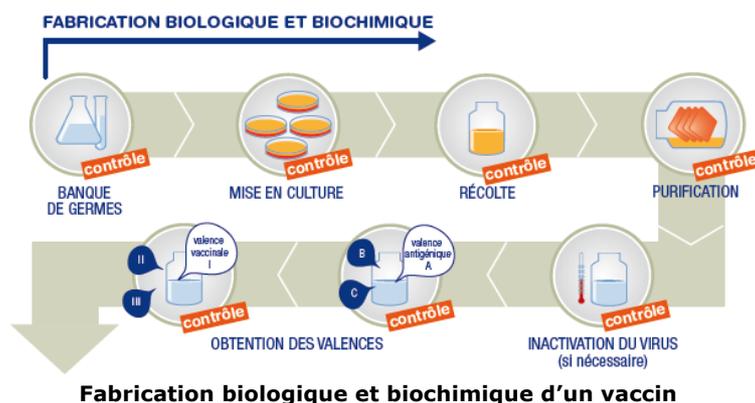
(source : <http://www.pierrequerin.fr/>)

La *mise en culture* du pathogène est aussi une étape cruciale.

La mise en culture des bactéries suppose la maîtrise des paramètres de culture (temps, température, pression, pureté, concentration, aspect des bactéries, aération) soumis à d'exigeants contrôles de qualité. Elle se fait généralement dans de gros fermenteurs pour permettre l'obtention d'un nombre suffisant de bactéries (culture de 20 000 à 30 000 litres !).

Quant aux virus, ils ne sont pas capables de se multiplier de façon autonome. La mise en culture des virus implique donc de cultiver au préalable des cellules animales, puis de les infecter avec le virus. Les cellules sont soumises à des règles très spécifiques de qualité et de traçabilité 📖 (contrôles des banques cellulaires pour vérifier la qualité des cellules, leur stérilité, l'absence de contamination...), ainsi que tous les produits utilisés pour la culture (milieux de culture, sérum, antiseptiques).

Le germe est ensuite purifié par une succession d'étapes et inactivé (si nécessaire). L'étape d'inactivation est une étape clé : elle peut se faire par la chaleur ou à l'aide d'agents chimiques (ex : formol, formaldéhyde). Elle doit se faire ... sans altérer les propriétés immunogènes du microbe ni laisser de résidus indésirables !

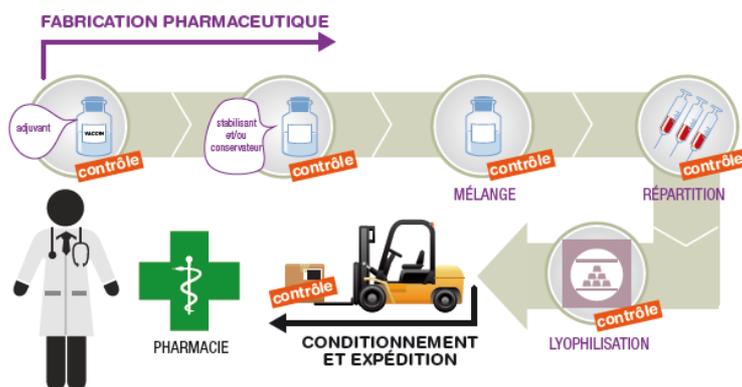


(Valence 📖 : nombre de souches microbiennes présentes dans un vaccin)

Source : Leem (Les Entreprises du Médicament) • Septembre 2013

Une fois le principe actif produit, reste la **fabrication pharmaceutique** : ajout (si nécessaire) des adjuvants, stabilisateurs et de conservateurs, remplissage des seringues ou des flacons, lyophilisation (procédé qui permet de retirer l'eau contenue dans un produit afin d'assurer une

meilleure conservation), étiquetage et conditionnement des produits, avant de les expédier. Toutes ces procédures doivent être menées conformément à une réglementation très précise.



Fabrication pharmaceutique d'un vaccin

Source : Leem (Les Entreprises du Médicament) • Septembre 2013

Les contrôles s'effectuent tout au long du processus de fabrication pour assurer la qualité, la pureté et la sécurité du produit final.

3.3. Le contrôle des vaccins et la libération de lots

La libération de lots est un dispositif réglementaire issu des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vaccins mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un *contrôle de qualité* par une *autorité nationale indépendante* en parallèle du fabricant (comparaison avec les données fournies dans le dossier d'AMM). Si le résultat des contrôles est conforme, un certificat de libération de lot est émis, permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

Les laboratoires de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) représentent le 1^{er} centre de libération de vaccins en Europe. Ils libèrent environ 40% des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50% des doses de vaccins administrées en France chaque année. L'ANSM contribue également largement aux programmes de vaccination des Nations-Unies (libération de lots pour l'Organisation Mondiale de la Santé).

Le concept de libération lot par lot par une autorité indépendante en parallèle du fabricant, est une garantie supplémentaire de la maîtrise dans le temps de la sécurité et de la qualité pharmaceutique des vaccins.

Le contrôle des lots de vaccin en bref

(Source : dossier « La libération de lots de vaccins » de l'ANSM)

Des contrôles sont effectués en routine sur des échantillons de produits finis mais également sur des intermédiaires de production. Il s'agit principalement de tester les paramètres suivants:

- Identité
- Activité *in vitro* / *in vivo*
- Stabilité
- Sécurité microbiologique et virale
- Physico-chimie
- Caractérisation du produit
- Toxicité spécifique

Vaccins viraux

Les principaux contrôles sont les suivants :

- Titrages en culture cellulaire pour les vaccins vivants atténués (ROR, fièvre jaune, polio atténué)
- Immunodiffusion radiale (vaccins grippaux)
- Test de neurovirulence (vaccin polio atténué)
- Tests d'activité *in vitro* (hépatites B et A, polio inactivé, rage)

Vaccins bactériens

Les principaux contrôles sont les suivants :

- Culture bactérienne (BCG)
- Tests d'activité *in vivo* (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire ou à germes entiers)
- Tests *in vitro* de toxicité, d'identité et de suivi de production (Tétanos, Diphtérie, Coqueluche)
- Méthodes Physico-chimiques

Vaccins saisonniers pour la grippe hémisphère nord

Environ 350 lots sont libérés chaque année en 3 mois pour garantir le début de la campagne de vaccination dès la fin septembre.



Encart n°10 – Pour en savoir plus sur l’AMM

La procédure d’enregistrement du médicament au sein de l’union européenne peut être de trois types : centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée. Dans tous les cas, ces procédures doivent être finalisées dans les 210 jours qui suivent la réception de la demande.

La procédure centralisée

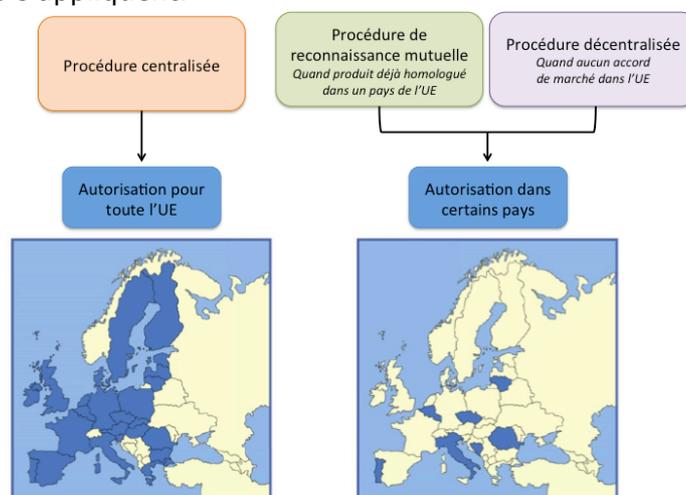
Cette procédure est coordonnée par l’Agence européenne pour l’évaluation des médicaments (Ema). Le demandeur soumet un dossier à l’Ema, l’avis scientifique est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative revient à la Commission européenne de Bruxelles après consultation officielle des États (Comité permanent). L’autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée de façon centralisée contraint l’ensemble des 25 États membres de l’Union européenne (plus la Norvège et l’Islande).

La procédure de reconnaissance mutuelle

Cette procédure permet la reconnaissance, par un ou plusieurs États membres, de l’AMM octroyée par un État membre. L’enregistrement se fait d’abord dans un seul État membre (État membre de référence) ; l’AMM est ensuite reconnue par un ou plusieurs autres États membres concernés. Si les positions entre l’État membre de référence qui a octroyé l’AMM et les États membres concernés divergent et mettent en cause la santé publique, un arbitrage peut être demandé par un État membre concerné. Une discussion par l’ensemble des membres du CHMP est menée à l’Ema, qui émet un avis scientifique pour la Commission européenne. Seule la Commission européenne prendra la décision réglementaire finale.

La procédure décentralisée

Un dossier de demande d’AMM est soumis par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament pour lequel il n’existe pas d’AMM dans l’Union européenne. Un État membre (État membre de référence) émet un rapport avec proposition de résumé des caractéristiques du produit (RCP), notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les États membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l’issue de la procédure, les États membres peuvent accorder nationalement l’AMM. En cas de divergence de position entre les États membres, les mêmes prérogatives que pour la procédure de reconnaissance mutuelle en matière d’arbitrage s’appliquent.



(Source : Leroux-Roels et coll., Vaccine development – Understanding Modern Vaccines, Vol. 1 Issue 1)

3.4. Cas particulier des procédures d'urgence

La procédure d'autorisation d'un nouveau vaccin dans l'Union Européenne (UE) prend généralement un peu plus de 6 mois (210 jours – voir encart n°9 « Pour en savoir plus sur l'AMM »). Ce délai n'est pas acceptable dans le cas d'une pandémie. Par conséquent, de nombreux pays ont mis en place des procédures d'autorisation alternatives, permettant ainsi de diminuer ce délai et d'avoir un vaccin disponible plus rapidement.

Dans le cas des vaccins pandémiques au sein de l'UE, deux procédures peuvent être utilisées :

1/ Procédure appelée « mock-up » ou « vaccins prototype ». Elle consiste à adapter un vaccin précédemment conçu pour fabriquer un vaccin pandémique. Cette procédure permet donc de développer et autoriser un vaccin en amont d'une pandémie, à partir d'une souche virale très proche, potentiellement capable de générer une pandémie. Dans le cas de la pandémie de 2009, des données de qualité, d'efficacité et de tolérance de vaccins contre la grippe H5N1 avaient été évaluées entre 2005 et 2009, selon la procédure habituelle, hors de toute situation de pandémie. Une fois que la souche virale provoquant la pandémie a été identifiée (H1N1 ici), il suffisait de remplacer cette souche dans le vaccin prototype (« vaccin pré-pandémique » pour lequel l'approbation réglementaire a déjà été accordé) et demander l'autorisation en tant que «vaccin final» contre la pandémie. Le vaccin prototype est spécialement conçu pour imiter le vaccin final (mêmes modes de production, même composition, même mode d'administration) et les données issues de ce « vaccin prototype » peuvent, en outre, être utilisées pour prédire la sécurité et de l'efficacité du vaccin pandémique final. Une fois que la souche pandémique est introduite dans le vaccin pré-pandémique, toutes les nouvelles données produites (clinique, stabilité, efficacité) sont soumises aux autorités et mises à jour.

2/ Procédure d'urgence. Elle permet une approbation accélérée d'un nouveau vaccin mis au point après le début de la pandémie. L'autorisation de ces vaccins pandémiques est plus rapide que pour un vaccin normal, car les informations fournies par le laboratoire sont évaluées dans un délai accéléré (environ 70 jours, au lieu des 210 jours dans le cas classique). Contrairement à la procédure « mock-up », le dossier soumis pour ce vaccin est un dossier complet (mais le laboratoire peut fournir les données au fur et à mesure du développement du vaccin contrairement à la procédure classique où le laboratoire doit avoir collecté toutes les données avant de les transmettre).



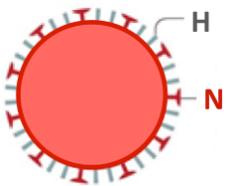
Les vaccins utilisés dans le cas de pandémies ont une approbation accélérée mais ils restent soumis à une régulation stricte pour assurer la sécurité et la qualité du vaccin (profils de sécurité et d'efficacité contrôlés en continu).



Encart n°11 – Pourquoi faut-il se faire vacciner tous les ans contre le virus de la grippe?

Le virus de la grippe est très variable : d'une année sur l'autre, il change d'habits et le système immunitaire ne le reconnaît plus! Et c'est une grande famille, qui infecte l'Homme, les oiseaux et d'autres animaux.

L'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N) sont les protéines de surface du virus reconnues par le système immunitaire. Il y a 16 hémagglutinines différentes (notées H1 à H16, mais les virus contagieux chez l'Homme ne contiennent que H1, H2 et H3 et 9 neuraminidases (notées N1 à 9, mais seulement N1 ou N2 pour les virus infectant l'Homme). On nomme les différents virus par leurs protéines H et N : H1N1 (homme), H2N3 (homme), H5N1 (oiseaux et porc)...



Hémagglutinine : l'hémagglutinine assure la fixation du virus aux cellules sensibles => *Les anticorps dirigés contre l'hémagglutinine empêchent l'infection (ce sont donc des anticorps protecteurs).*

Neuraminidase : La neuraminidase permet le détachement des particules virales qui bourgeonnent => *Les anticorps dirigés contre la neuraminidase limitent la diffusion virale, atténuant ainsi la sévérité de l'infection grippale.*

Il y a plusieurs niveaux de variabilité, appelés dérives et cassures :

- **Les dérives** sont dues à des mutations qui entraînent de petites différences d'une année sur l'autre. Ces modifications s'accumulent, ce qui impose le changement de souches vaccinales ; elles sont à l'origine d'épidémies saisonnières.
- **Les cassures** sont dues à de grosses modifications génétiques (recombinaisons génétiques). Elles surviennent brutalement, et donnent naissance à des virus nouveaux, qui expriment des protéines antigéniques, totalement différentes du virus dont elles dérivent. Ces modifications surviennent brutalement, à plus de 10 ans d'intervalle et provoquent des pandémies.

Par des études rétrospectives, on a pu déterminer les espèces virales qui sont apparues successivement : H1N1 : de 1918 à 1957 et réapparu depuis 1977 / H2N2 : de 1957 à 1968 / H3N2 : de 1968 à nos jours.

La surveillance mondiale de la grippe est coordonnée par l'OMS : 118 postes dans 81 pays analysent les virus circulant tout au long de l'année pour détecter les variants au fur et à mesure de leur apparition. L'OMS édite en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud la composition du vaccin, actualisée chaque année en fonction des souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont les plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

L'OMS fournit les souches de référence à partir desquelles les stocks vaccinaux seront constitués. Ces stocks sont régulièrement testés, et la mise en fabrication de vaccin se fait selon le même protocole pour tous les fabricants : pour chaque type de virus grippal inclus dans le vaccin, le virus vaccinal est obtenu par réassortiment entre une souche « mère » atténuée et la souche apportant les gènes codant pour les H et N spécifiques de chaque recommandation annuelle (voir figure page 30). Après sa préparation, il faut tester le virus hybride pour vérifier qu'il produit bien les protéines H et N des souches annuelles avant de lancer la fabrication. Le vaccin nouveau, ainsi préparé à partir du vaccin précédent, peut être prêt en 6 mois. Suivant les années, le vaccin est donc plus ou moins efficace en fonction des mutations ayant eu lieu entre février et octobre.

3.5. L'industrie du vaccin

Seuls 5 laboratoires pharmaceutiques se partagent 80 % du marché mondial des vaccins, à savoir : Sanofi-Pasteur, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Pfizer et Novartis.

Aucune start-up n'a jusqu'à présent émergé à partir du concept d'un vaccin ...

Pourquoi une telle concentration ?

Ceci est lié à la spécificité de production des vaccins : il s'agit d'une activité de très haute technologie, nécessitant un savoir-faire pointu, des équipements sophistiqués et des investissements considérables par rapport à ceux des médicaments classiques. Le temps de mise sur le marché des vaccins est aussi plus long que celui des médicaments classiques (multiplicité des contrôles d'efficacité et de sécurité).

Tout ceci fait que seuls quelques « gros » laboratoires pharmaceutiques ont les moyens techniques et financiers pour pouvoir produire des vaccins...

Pour plus d'informations, consulter le dossier :

<http://leem.org/quel-est-poids-de-l-industrie-du-vaccin>

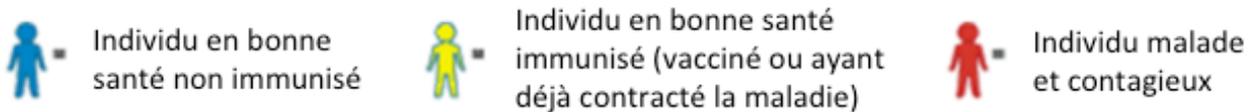
LES VACCINS : APPROCHE DE SANTE PUBLIQUE

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

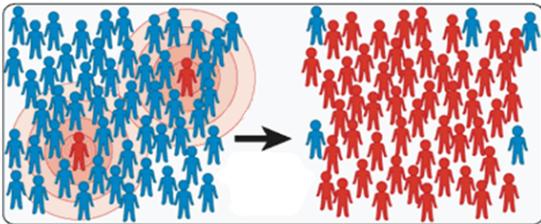
[1. EPIDEMIOLOGIE ET COUVERTURE VACCINALE]

1.1. Notion d'immunité de groupe

Nous allons étudier 3 situations qui traitent du cas d'une maladie contagieuse par voie orale..
Légende utilisée :

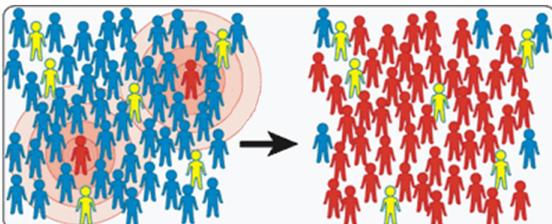


Situation n°1 : présence d'individus contagieux dans une population où personne n'est immunisé (naturellement ou par vaccination)



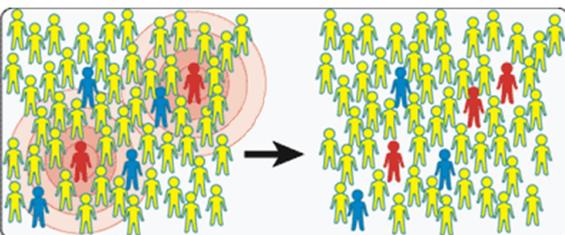
Les individus contaminent leur entourage et de proche en proche, la maladie contagieuse se répand largement dans la population, entraînant une épidémie.

Situation n°2 : présence d'individus contagieux dans une population où quelques personnes sont immunisées



La maladie contagieuse se répand dans une bonne partie de la population, entraînant une épidémie. Les personnes immunisées sont indemnes.

Situation n°3 : présence d'individus contagieux dans une population dont une grande partie est immunisée



Les personnes immunisées sont indemnes et font « barrage » entre les individus contagieux et les individus non immunisés. L'épidémie n'a pas lieu et la plupart des personnes non immunisées sont indemnes.



La transmission d'une maladie contagieuse est directement liée à la proportion de sujets réceptifs à cette maladie dans une population donnée. La transmission diminue lorsque le nombre de personnes immunisées augmente. Lorsque ce nombre devient suffisamment important, le pathogène cesse de circuler dans la population (situation n°3). Cela amène donc un effet protecteur à l'ensemble de la population, incluant les personnes non immunisées. Cet effet s'appelle **l'immunité de groupe** (« *herd immunity* » en

anglais). L'immunité de groupe permet de protéger notamment les individus sensibles au pathogène mais qui ne peuvent pas être vaccinés en raison d'une contre-indication vaccinale.

Cette immunité de groupe protège comme nous l'avons vu en cas de contagion par voie orale, mais elle est importante aussi pour les maladies transmissibles par voie muqueuse ou sanguine (contact direct, seringues...).

Remarque :

Dans une population où un certain nombre de personnes sont immunisés, il existe :

- un seuil critique en dessous duquel une épidémie risque d'apparaître ;
- un seuil au delà duquel la maladie s'éteindra, faute d'un nombre suffisant de sujets réceptifs susceptibles de transmettre la maladie.

1.2. La couverture vaccinale

On définit la couverture vaccinale  (CV) comme la proportion de personnes correctement vaccinées dans une population à un moment donné :

$$\text{CV (\%)} = \frac{\text{Nombre de personnes correctement vaccinées dans une population à un moment donné}}{\text{Nombre de personnes dans cette même population au même moment}}$$

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, pour qu'une maladie infectieuse à transmission strictement inter-humaine puisse être contrôlée (voire éliminée), il est nécessaire qu'une large population soit immunisée. Ceci revient notamment à obtenir un niveau de couverture vaccinale suffisant (le niveau de CV nécessaire dépend essentiellement de la transmissibilité de la maladie : plus une maladie infectieuse est contagieuse, plus il est important d'avoir une couverture vaccinale élevée pour limiter la propagation du pathogène d'un individu à un autre).

La mesure de la CV permet de savoir si un programme de vaccination est bien appliqué. La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique confie à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) la mission de suivre et d'évaluer la couverture vaccinale pour tous les vaccins et dans tous les groupes cibles. L'évaluation et le suivi de la couverture vaccinale s'effectuent en partenariat avec différentes institutions et font l'objet de collaborations au niveau Européen.

La loi de santé publique préconise un niveau de couverture vaccinale de :

- au moins 95 % aux âges appropriés pour les maladies à prévention vaccinale (sauf la grippe) ;
- au moins 75 % dans tous les groupes cibles (personnes de plus de 65 ans, femmes enceintes, personnes immunodéprimées, ...) pour la grippe.

Comment est évaluée la couverture vaccinale ?

Il existe différents outils d'évaluation de la couverture vaccinale en France. Des outils directs permettent de la mesurer directement. Il s'agit :

- de l'exploitation en routine de certificats de santé de l'enfant, en particulier ceux des enfants de 2 ans ;
- des enquêtes périodiques par sondage en milieu scolaire ;
- plus ponctuellement, des enquêtes locales ou nationales, réalisées par sondage en population générale ou dans des groupes spécifiques de la population.

A côté de ces outils directs, des outils indirects permettent de suivre les tendances de la consommation de vaccins au cours du temps et donc d'estimer indirectement la couverture vaccinale. Il s'agit principalement des ventes de vaccins aux pharmacies ainsi que les données de remboursement de vaccins par l'Assurance Maladie.

1.3. Etude de différents cas de figures

Cas de la grippe saisonnière

La grippe saisonnière est une maladie infectieuse due à un virus dont les caractéristiques sont :

- Réservoir : homme ;
- Principales sources : sécrétions des voies aériennes supérieures (toux, éternuements, parole) ;
- Degré de contagiosité : une personne contaminée peut infecter une à trois personnes.

La vaccination contre la grippe saisonnière présente bien sûr un avantage à titre individuel, notamment chez des personnes à risque d'avoir des complications graves (personnes âgées, personnes porteuses d'une affection chronique respiratoire, cardiaque, métabolique, ou d'un déficit immunitaire, femmes enceintes et personnes obèses). Compte tenu de la contagiosité de cette maladie infectieuse, la vaccination présente aussi un avantage en termes d'immunité de groupe : plus le nombre de personnes vaccinées sera grand, moins la propagation de la grippe saisonnière se fera. Ainsi dans les recommandations vaccinales 2013-2014 contre la grippe, il est recommandé de vacciner l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave (prématurés et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée).

Cas du tétanos

Le tétanos est une maladie infectieuse grave due à une neurotoxine sécrétée par une bactérie (*Clostridium tetani*).

- Réservoir : principalement le sol (mais aussi le tube digestif des animaux et des humains) ;
- Degré de contagiosité : zéro => il ne s'agit donc pas d'une maladie contagieuse.

Ainsi, dans le cas du tétanos, la vaccination présente uniquement un avantage à titre individuel, et aucun en terme d'immunité de groupe.

Cas de la rougeole

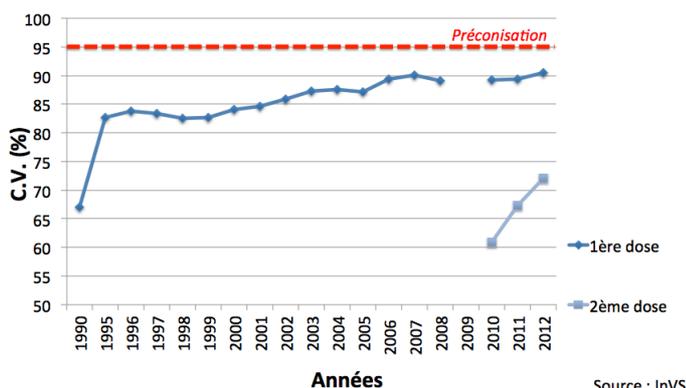
La rougeole est une maladie infectieuse due à un virus, qui présente les caractéristiques suivantes :

- Réservoir : homme ;
- Principales sources : sécrétions des voies aériennes supérieures (toux, éternuements, parole) ;
- Degré de contagiosité : une personne contaminée peut infecter quinze à vingt personnes.

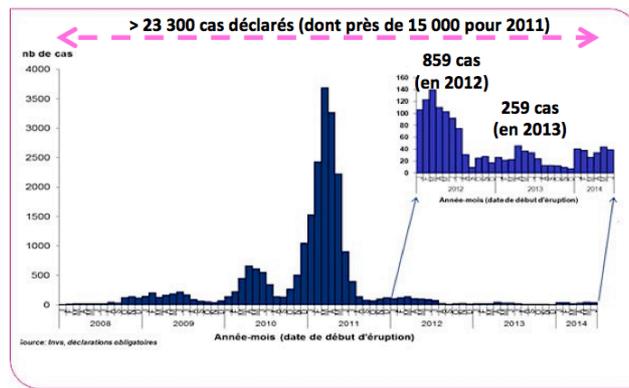
Nous sommes dans le cas d'une maladie très contagieuse. La vaccination présente bien sûr un avantage à titre individuel, mais aussi un avantage très net en terme d'immunité de groupe.

En pratique, l'élimination de la rougeole nécessiterait un niveau de couverture vaccinale de 95% pour une dose de vaccin et de 80% pour deux doses de vaccin à l'âge de 24 mois. En France, ce niveau n'a jamais été atteint depuis l'intégration de cette vaccination dans le calendrier vaccinal.

Le graphe de gauche donne l'évolution de la couverture vaccinale (CV, courbe rouge) à 24 mois, sur la période de 1990-2012. Alors qu'en 2006 et 2007 on ne comptait que quelques dizaines de cas déclarés, plus de 23 000 cas de rougeole ont été déclarés en France entre 2008 et 2012, distribués en 3 vagues épidémiques (voir graphe de droite ci-après). Pour la seule année 2011, près de 15 000 cas ont été notifiés. Au total, plus de 1000 pneumopathies graves et 30 complications neurologiques (encéphalite ou myélite) ont été déclarées : 10 décès sont à déplorer par pneumopathie, myocardite ou encéphalite. Même si une décroissance importante de l'épidémie a été observée en 2012, le virus continue à circuler.

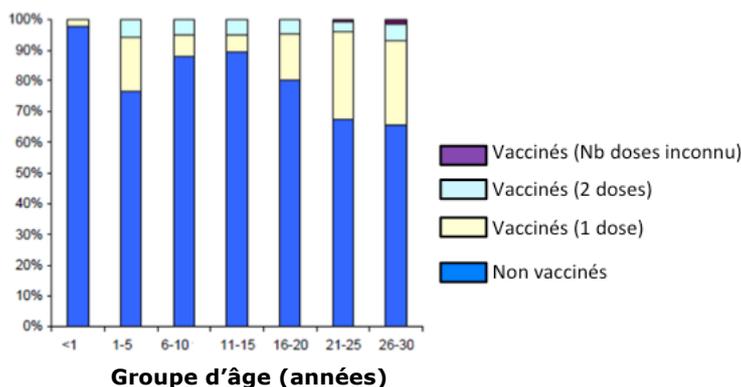


Evolution de la couverture vaccinale (CV) de la rougeole à 24 mois, entre 1990 et 2012, en France.
(Source : InVS)



Cas de rougeole par mois en France : Déclaration obligatoire, Janv. 2008 – Déc. 2012
(Source : InVS)

L'analyse du statut vaccinal montre les personnes ayant contracté la rougeole entre 2008 et fin 2011, en fonction des groupes d'âge et du statut vaccinal :



Statut vaccinal des personnes ayant contracté la rougeole en fonction des groupes d'âge
(source : déclaration obligatoire – InVS)

Recommandations d'après le calendrier vaccinal à cette période : 1ère dose avant 12 mois, 2 doses avant 24 mois

- La très grande majorité des personnes qui ont contracté la rougeole étaient soit non vaccinées (80 % des cas), soit insuffisamment vaccinés (1 seule dose à 24 mois - 14,5%).

- Néanmoins, 5% des personnes qui ont contracté la rougeole avaient pourtant reçu les 2 doses recommandées par le calendrier vaccinal. Ces personnes sont vraisemblablement « *mauvais répondeur* » au vaccin, c'est-à-dire que leur système immunitaire s'active insuffisamment lors de la vaccination et elles ne sont donc que partiellement protégées. Pour cette maladie très contagieuse l'immunité de groupe est essentielle et nécessite une couverture vaccinale, très élevée (95%), jamais atteinte en France, qui seule pourrait protéger les individus « *mauvais répondeurs* » et ceux qui présentent une authentique contre indication à la vaccination.

Cas de la tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse liée à une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch), présentant les caractéristiques suivantes :

- Réservoir : homme ;
- Principales sources : sécrétions des voies aériennes supérieures (toux, crachats, ...) ;
- Degré de contagiosité : contamination homme à homme possible, mais moins contagieuse que des maladies comme la grippe ; nécessite habituellement des contacts prolongés en milieu confinés ($\approx 30\%$ des personnes très exposées à un cas de tuberculose contagieuse sont infectées).

Le cas de la tuberculose est un peu particulier. En effet, la vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) à la naissance est efficace dans la prévention de la majorité des formes graves de l'enfant : elle protège contre la tuberculose disséminée (miliaire) et les complications méningées et osseuses dans environ 75 % des cas, mais ne protège des formes pulmonaires que dans environ 50 % des cas. Par ailleurs, elle peut être à l'origine d'effets indésirables locaux ou locorégionaux comme ulcérations ou abcès au site d'injection. Dans environ un tiers des cas, ces effets indésirables sont le résultat d'une mauvaise utilisation : surdosage, technique d'injection intradermique incorrecte (Source : ANSM). La vaccination par le BCG présente donc un avantage à titre individuel. Néanmoins, compte tenu de la faible incidence de la tuberculose en France (8,1 cas déclarés pour 100 000 habitants en 2010), la politique de vaccination est basée sur une recommandation forte de vaccination des enfants à risque depuis juillet 2007, date à laquelle l'obligation de vaccination par le BCG a été suspendue pour les enfants avant leur entrée en collectivité. Cette recommandation de vaccination par le BCG prend en compte le rapport bénéfice-risque : limiter la vaccination aux enfants appartenant à des groupes à risque élevé de tuberculose permet de continuer de les protéger et de limiter les effets indésirables du vaccin aux seuls enfants à risque.

La tuberculose était une maladie terrible jusqu'en 1945, début de l'usage de la pénicilline. Actuellement, d'autres antibiotiques sont efficaces mais le traitement est long (6 à 12 mois) et complexe (au moins 3 médicaments différents). De plus, environ 3,7% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde sont dus à des souches multirésistantes aux antibiotiques (Source : OMS). Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, concernant tous les pays du monde. L'immunité de groupe peut être une des façons de contenir ce problème : il est important de préciser qu'il n'existe pas à ce jour de souche résistante au vaccin, alors qu'il existe des souches résistantes aux antibiotiques !

Cas de la coqueluche

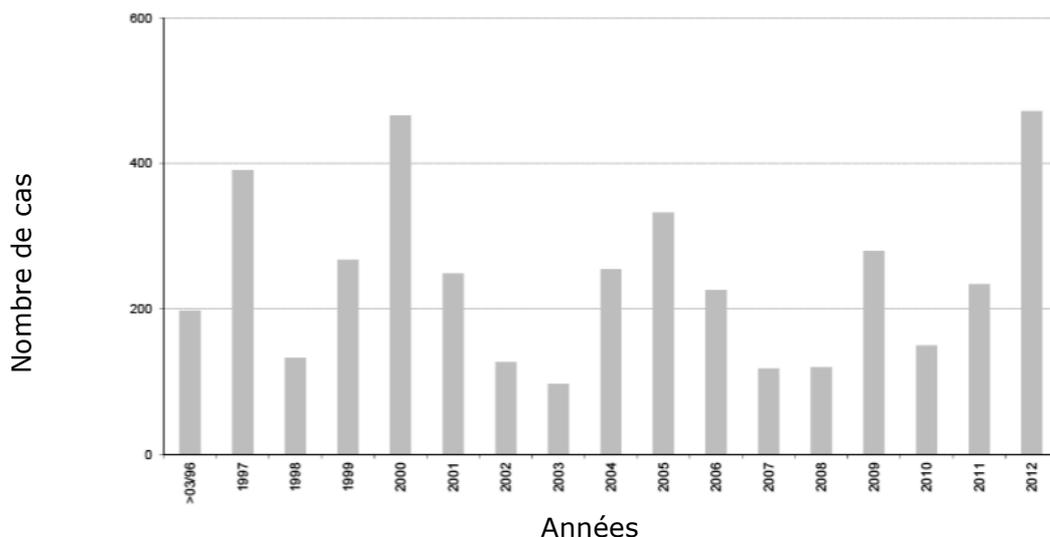
La coqueluche est une maladie infectieuse, très contagieuse, due à une bactérie (*Bordetella pertussis*). Elle présente les caractéristiques suivantes :

- Réservoir : homme ;

- Principales sources : sécrétions des voies aériennes supérieures (toux, éternuements, parole) et contact direct ;
- Degré de contagiosité : une personne contaminée peut infecter dix à quinze personnes, en fonction du temps d'exposition et de la proximité.

Nous sommes dans le cas d'une maladie très contagieuse. La vaccination présente bien sûr un avantage à titre individuel, mais aussi un avantage très net en terme d'immunité de groupe. Plus le nombre de personnes immunisées au sein d'une population est élevé, moins la coqueluche circulera dans cette même population. La coqueluche n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1986. Cependant, la survenue de cas groupés doit être signalée à l'Agence Régionale de Santé (ARS). Un réseau hospitalier appelé Rénacoq a été créé en 1996, coordonné par l'InVS. Il est composé de bactériologistes et de pédiatres volontaires. Ce réseau est chargé de la surveillance des cas de coqueluche pédiatrique à l'hôpital.

Leur nombre a très fortement baissé depuis l'introduction du vaccin. Pour autant, la bactérie continue à circuler car le vaccin tout comme la maladie ne protège pas à vie. Les populations touchées sont les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés et les adolescents et adultes qui ont perdu la protection conférée par le vaccin ou la maladie. L'expression clinique de la coqueluche est variable selon les sujets : la forme adulte est une forme fruste, le plus souvent méconnue, alors que la forme chez le nourrisson est une forme grave, notamment chez les moins de 3 mois (très jeunes nourrissons non encore vaccinés), pouvant entraîner une détresse respiratoire et défaillance polyviscérale, et être exceptionnellement mortel.



Cas confirmés de coqueluche déclarés au moins par les bactériologistes 1996-2012

(Source : InVS)

Si on regarde maintenant les principales caractéristiques des cas de coqueluche observés chez de jeunes enfants (≤ 6 mois) et répertoriés par le réseau Renacoq, nous avons les données suivantes pour les années 2011 et 2012 :

Année	Type de contaminateur	Statut vaccinal du malade
2011 (220 cas)	Parents : 58% Fratrie : 28% Autres : 13%	0 dose : 77% 1 dose : 19% 2 doses : 3% 3 doses : 1%
2012 (460 cas)	Parents : 63% Fratrie : 27% Autres : 9%	0 dose : 69% 1 dose : 19% 2 doses : 8% 3 doses : 2%

(Source : InVS)

Pour ces deux années où les nombres de cas sont très différents, on voit que l'origine de la contamination coquelucheuse est souvent familiale ($\geq 85\%$ due aux parents ou aux frères et sœurs). Et la majorité des enfants qui contractent la coqueluche n'ont pas encore été vaccinés ou n'ont reçu qu'une dose vaccinale. (cas des très jeunes nourrissons non encore vaccinés ou partiellement vaccinés). Il apparaît donc important de vérifier le statut vaccinal des parents et de leur entourage, pour protéger les jeunes enfants avant les premières vaccinations.



L'enjeu du rappel de vaccination des adolescents et des adultes est d'éviter les cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 6 mois, non encore protégés par la vaccination et à risque de coqueluche grave, potentiellement mortelle. Ces nourrissons sont le plus souvent contaminés par un adulte, notamment par un des parents. L'immunité, qu'elle soit acquise par la vaccination ou la maladie, s'estompe au bout d'environ une dizaine d'années, de sorte que tous les adultes peuvent être réceptifs et transmettre la coqueluche. La stratégie retenue est donc d'effectuer un rappel du vaccin coquelucheux chez les adolescents, chez les adultes au contact de nourrissons (stratégie dite du *cocooning*) et chez tous les adultes de 26 à 28 ans.

Une même stratégie est appliquée en Grande-Bretagne avec la vaccination antigrippale des jeunes enfants pour protéger les personnes âgées, plus fragiles.

[2. RAPPORT BENEFICE-RISQUE]

2.1. Cas général du médicament

Chaque médicament est caractérisé par son rapport bénéfice/risque. En effet, son utilisation va entraîner un **bénéfice** pour la personne, en général malade, avec une action du médicament dirigée contre les causes ou les symptômes de la maladie. Mais cette action peut aussi amener des **effets indésirables** dont certains peuvent être associés à des risques pour le malade.

Seuls les médicaments pour lesquels le bénéfice est supérieur au risque (= Rapport bénéfice/risque > 1) peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Néanmoins, l'étude du rapport bénéfice/risque ne prend pas fin avec la mise sur le marché, elle est permanente : des services de pharmacovigilance sont chargés de relever tous les incidents liés à la prise d'un médicament, une fois commercialisé et même après qu'ils le soient.

2.2. Application aux vaccins

Le vaccin est un médicament ...

Comme tout médicament titulaire d'une AMM, le vaccin a dû démontrer qu'il avait un rapport bénéfice-risque favorable. Il permet aux personnes auxquelles il a été administré de développer une protection immunitaire contre une maladie infectieuse. Ce bénéfice se mesure, entre autres, par la réduction de l'incidence de la maladie infectieuse chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés. Le bénéfice qui en découle est important : certaines maladies peuvent ainsi être prévenues et finir par disparaître à l'échelle mondiale grâce à l'immunité individuelle et à l'immunité de groupe. Malheureusement, le bénéfice attendu, l'absence de maladie, est un non-événement et est donc peu visible.

Comme tout médicament, les vaccins comportent également des risques liés au mode d'administration ou à leur action sur le système immunitaire. Néanmoins, le rapport bénéfice-risque est nettement favorable dès lors qu'il s'agit de lutter contre certaines maladies dangereuses. C'est le cas par exemple de la rougeole, qui constitue la première cause de mortalité infantile dans le monde.

... mais un médicament particulier

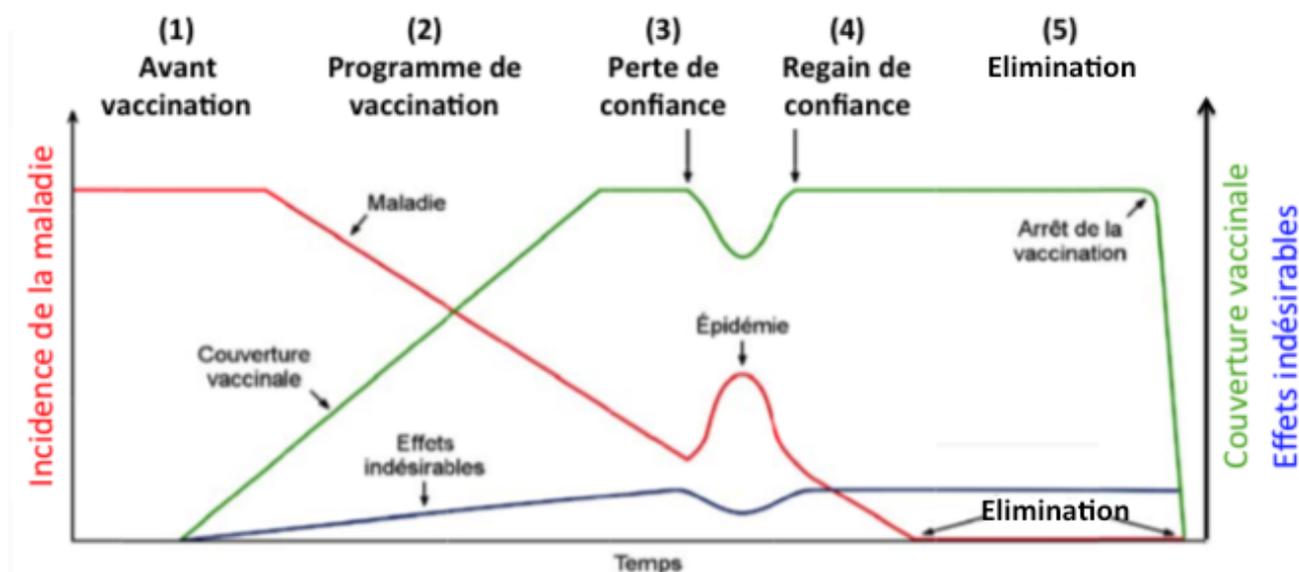
Le vaccin est un médicament particulier, à plusieurs titres :

- c'est un médicament préventif, qui s'adresse souvent à des personnes jeunes et en bonne santé auxquelles il peut faire courir, pour un bénéfice éventuel et différé, un risque immédiat ;
- les indications de la vaccination sont à la fois à titre individuel mais aussi collectif (immunité de groupe).

Par conséquent, si le bénéfice de la prévention vaccinale apparaît clairement au plan collectif, il est parfois plus difficilement perçu à l'échelle individuelle.

	Médicament « classique »	Vaccin prophylactique
Indications	Individuel	Individuel & collectif
Avantages	Visibles et immédiats (ressentis par le sujet malade)	Invisibles (sujet sain), au moins à court terme
Personnes cibles	Malade => Demande	Personne en bonne santé => Peu de demande
Effets indésirables	Peu visibles (par rapport aux symptômes de la maladie)	Visibles (s'il y en a)
Perception du rapport bénéfice/risque	Elevé	Bas

Cette perception du rapport bénéfice-risque peut aussi évoluer au cours du temps comme illustré dans le graphe ci-après.



Evolution de l'incidence de la maladie (en rouge), de la couverture vaccinale (en vert) et des effets indésirables (en bleu) au cours du temps

La courbe rouge représente l'incidence de la maladie, la verte la couverture vaccinale et la bleue les effets indésirables. Tant que la maladie contagieuse est très présente (1), on voit des gens malades, et le vaccin est espéré et bien accepté. Avec la mise en place du programme de vaccination (2) et l'augmentation de la couverture vaccinale, le nombre de malades diminue, les effets indésirables inquiètent, et il arrive un moment où l'on perd de vue la nécessité du vaccin. La perte de confiance entraîne une diminution de la vaccination, une baisse de la couverture

vaccinale (3). Si une épidémie se déclare, le nombre de personnes infectées et malades augmente, il y a regain de confiance vis-à-vis du vaccin (4), qui entraîne une reprise de la vaccination et à nouveau baisse du nombre de personnes infectées. Le maintien d'une couverture vaccinale élevée sur une période suffisante, en l'absence de cas visibles de la maladie est encore nécessaire pour obtenir l'élimination de la maladie (pas de nouveaux cas, en une région donnée, pendant une longue période), et à terme l'éradication de la maladie, qui permet d'arrêter la vaccination et donc de faire également disparaître les effets indésirables du vaccin. Actuellement, seule la variole est considérée comme éradiquée (notification OMS, mai 1980).

Cette évolution de la perception du risque a été observée en France en 1955 quand un cas de variole a entraîné une épidémie locale malgré les mesures de quarantaine: des millions de personnes se sont fait vacciner en quelques mois, la plupart de leur propre initiative.

Nous avons vu précédemment (p51) une recrudescence de cas de rougeoles en 2011, après une baisse régulière de l'incidence de la maladie et une stabilisation de la couverture vaccinale à 85-90% : la rougeole est perçue comme une maladie bénigne, ce qu'elle est heureusement souvent, mais c'est une maladie très éprouvante pour le système immunitaire. Elle entraîne des complications mineures (otite, pneumonie, diarrhée), mais certaines complications sont gravissimes, comme les encéphalites (0,5 à 1 pour 1000 cas), et peuvent entraîner la mort (0,1 à 1 pour 1000 cas). Après vaccination on n'observe pas de complications mineures ; le risque d'encéphalite est estimé à 1 cas pour 1 million de personnes vaccinées, et aucun décès n'est à déplorer.



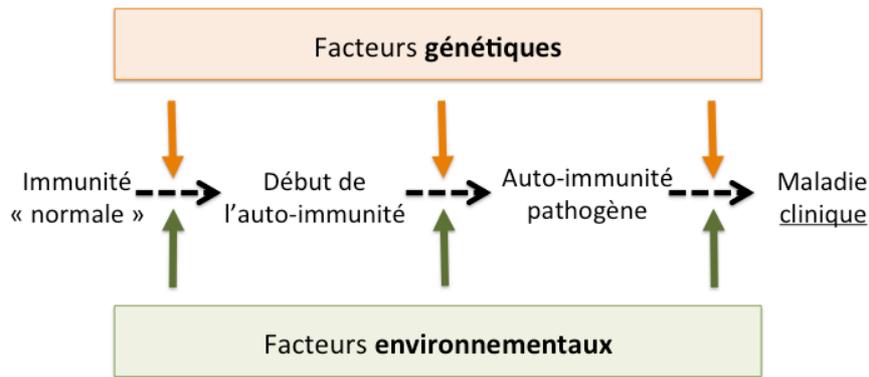
Un paradoxe de la vaccination est qu'elle peut être victime de son succès: ne plus être confronté à la maladie grâce à la vaccination (ce qui ne veut pas dire qu'elle n'existe plus!) incite à n'en percevoir que les possibles effets indésirables et peut conduire à son retour par diminution de la couverture vaccinale. Les enfants de 2014 ne courent aucun risque d'effet secondaire lié à la vaccination antivariolique parce que les générations précédentes ont été vaccinées !

2.3 Maladies auto-immunes, infection et vaccination

En terme de rapport bénéfice-risques, le cas des maladies auto-immunes soulève des questions particulières : d'une part, y a-t-il un risque à stimuler par vaccination un système immunitaire déjà « trop » réactif, et risque-t-on une poussée ? D'autre part, en cours de traitement immunosuppresseur, y a-t-il un risque augmenté d'infection et donc un bénéfice à vacciner ?

Maladies auto-immunes : des maladies multifactorielles

Que sont les maladies auto-immunes ? Il s'agit de maladies multifactorielles, causées généralement par plusieurs facteurs environnementaux chez des personnes présentant des facteurs génétiques de susceptibilité. Le schéma suivant montre l'évolution d'une immunité « normale » à une maladie auto-immune observable cliniquement.



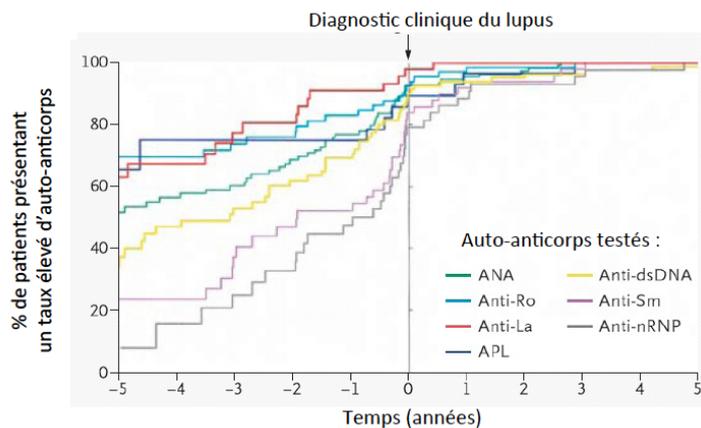
Phases de développement d'une maladie auto-immune visible cliniquement
 (Schéma adapté de Arbuckle *et coll.*, New Eng J Med, 2003, 349 :16)

Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants de l'individu (ce qu'on appelle « le soi »). Il s'agit généralement d'une lente dégradation d'un (ou plusieurs) organe(s) par le système immunitaire (auto-anticorps ou lymphocytes auto-réactifs). Ce long processus de dérèglement du système immunitaire s'opère bien avant qu'on observe les signes cliniques de la maladie.

Il est important de ne pas confondre facteur déclenchant et cause de la maladie : la cause de ces maladies est multifactorielle, et de nombreux facteurs sont encore mal connus.

Qu'est-ce que le facteur déclenchant ? Il s'agit du dernier événement observé avant l'apparition des signes cliniques, par exemple une grossesse, une infection virale, le stress ou la vaccination.

Une étude rétrospective a été menée sur des vétérans de l'armée américaine, qui consistait à doser différents auto-anticorps dans le sérum de soldats porteurs d'une maladie auto-immune (le lupus). Ce dosage était fait à partir de prélèvements sanguins collectés régulièrement dans le cadre du suivi santé des militaires, et conservés.



Proportion de patients présentant un test positif pour différents auto-anticorps, en fonction du temps (temps 0 = diagnostic clinique du lupus systémique érythémateux)

(Source : Arbuckle M. *et coll.*, New Eng J Med, 2003, 349 :16)

Le graphique ci-dessus montre que la présence d'auto-anticorps est détectée dans le sérum de 10 à 60% des personnes testées (suivant l'auto-anticorps dosé), et ce dès 5 ans avant le diagnostic du lupus. Les modifications biologiques sont donc silencieuses mais présentes bien avant le diagnostic.

Dans ce groupe de vétérans, si une personne a reçu un vaccin juste avant le diagnostic clinique, elle peut croire à tort que le vaccin est la cause du lupus. En fait, le vaccin a été, tout au plus, le facteur déclenchant d'une maladie sous-jacente et déjà bien présente chez l'individu.

Un autre exemple est le cas du diabète auto-immun : c'est lorsque plus de 90% des îlots de Langerhans du pancréas sont détruits que l'insuline n'assure plus la régulation de la glycémie et qu'on observe les signes cliniques du diabète. Ainsi le processus d'auto-immunité existe bien avant les signes cliniques du diabète.

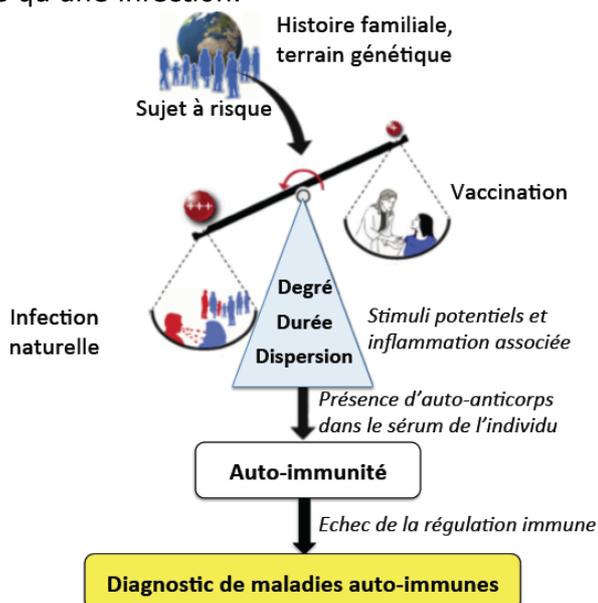
Facteurs déclenchants des maladies auto-immunes

Alors que des infections peuvent déclencher des poussées de la maladie auto-immune, que se passe-t-il lors des vaccinations ?

Deux exemples :

- Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une maladie auto-immune, liée à atteinte de la gaine de myéline des nerfs périphériques par le système immunitaire stimulé trop fortement par une infection bactérienne ou virale. Cette atteinte est généralement transitoire. La fréquence annuelle de SGB est de 10 à 20 cas par million de personnes : le vaccin grippal augmente cette fréquence de 1 à 6 cas par million de personnes vaccinées, alors que l'infection grippale cause 40 à 70 cas supplémentaires par million de personnes vaccinées. Il existe donc un léger sur-risque de SGB après une vaccination, mais le risque lié à l'infection étant 10 à 40 fois plus important, il y a bénéfice à la vaccination lors d'épidémie ou d'une pandémie ;
- Il a été observé une forte augmentation des cas de narcolepsie en Chine après infection par la grippe A(H1N1) pandémique de 2009 et une faible augmentation chez des sujets exprimant des gènes de susceptibilité (tels que HLA-DQB1) après vaccination contre la grippe H1N1 dans certains pays européens.

Ces résultats indiquent que le risque de déclenchement (ou de poussée) de maladie auto-immune suite à une vaccination est beaucoup plus faible que le risque de déclenchement (ou de poussée) suite à l'infection. Ceci peut s'expliquer en partie car la vaccination stimule moins le système immunitaire qu'une infection.



Adapté de Ahmed SS et coll., Journal of Autoimmunity 50 (2014) 1-11

Vaccination et maladies auto-immunes

Comme nous venons de l'évoquer, les personnes susceptibles de développer une maladie auto-immune ont statistiquement moins de risques avec la vaccination qu'avec l'infection. Il est cependant important d'évaluer avec le médecin traitant la pertinence et le bénéfice de certains vaccins dans les familles à risque auto-immun, et de favoriser la vaccination des proches pour protéger ceux pour lesquels il existe des risques vaccinaux (principe de l'immunité de groupe).

Concernant le risque d'infection pour les patients suivant un traitement immunosuppresseur : il est important de faire le bilan des vaccinations avant de commencer le traitement, car une fois le traitement installé, l'immunodépression peut justifier des schémas vaccinaux particuliers et induire un risque accru de certaines infections nécessitant la recommandation de vaccinations spécifiques (Ex : vaccin contre les infections invasives à pneumocoque, grippe saisonnière, etc). Pour + d'informations, se reporter au paragraphe sur le calendrier vaccinal et les recommandations vaccinales particulières (p 66).

[3. LA POLITIQUE VACCINALE ET LE CALENDRIER VACCINAL]

3.1. Du vaccin à la politique vaccinale

Comme nous l'avons vu précédemment, les vaccins ont pour particularités, par rapport aux autres médicaments :

- d'être administrés, le plus souvent, à des personnes non malades ;
- de viser à protéger non seulement un individu mais aussi des groupes de population, voire l'ensemble d'une population (administration à grande échelle).

L'AMM d'un vaccin n'entraîne pas nécessairement son utilisation dans le cadre d'un programme de vaccination proposé à la population générale. Un programme de vaccination doit avoir des objectifs de santé publique (en terme d'éradication, d'élimination ou de contrôle d'une maladie infectieuse donnée) et des stratégies pour les atteindre. En France, une politique vaccinale est mise en place et a pour objet de définir la meilleure utilisation possible des vaccins pour protéger une population, ainsi que les moyens à mettre en œuvre pour y parvenir. Cette politique s'intègre dans la politique de lutte contre les maladies infectieuses et doit s'adapter à l'évolution de leur épidémiologie. Elle doit tenir compte notamment :

- des connaissances médicales et scientifiques sur les maladies infectieuses et leur impact sur la société (gravités, fréquences, populations cibles, autres modes de prévention, existence de traitement, impacts socio-économiques, ...) ;
- des avancées technologiques en matière de vaccins (efficacité et sécurité associées aux nouveaux vaccins) ;
- des recommandations internationales, notamment de l'OMS ;
- de la faisabilité de la mise en place des stratégies vaccinales : modélisation de l'impact des différentes stratégies vaccinales (comparaison du programme avec d'autres interventions ; évaluation coût-efficacité) ;
- de l'évolution sociale (nécessité d'informer, aussi bien les professionnels de santé que le grand public, sur les vaccins et sur leur sécurité).

La politique vaccinale établit des recommandations de vaccination en s'appuyant sur une expertise scientifique (voir encart n°12 sur HCSP et CTV), détermine les conditions de prise en charge des vaccins, précise les modalités de réalisation des vaccinations et de diffusion des informations sur ce sujet. Enfin, elle établit les conditions de réparation et d'indemnisation

d'effets indésirables observés ou de dommages constatés après une vaccination ainsi que les responsabilités des professionnels de santé qui la pratiquent.

Complément d'informations :

- Guide des vaccinations – Direction générale de la santé & Comité technique des vaccinations (édition 2012 - Inpes)
- Ministère de la santé :

<http://www.sante.gouv.fr/le-programme-national-d-amelioration-de-la-politique-vaccinale.html>

3.2. Qui décide ?

Deux lois de 2004 ont modifié le cadre juridique de la politique vaccinale et ont réaffirmé le rôle de l'Etat dans ce domaine.

1/ La loi du 9 août 2004 a créé le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP – voir encart n°12). Cette loi précise que « *la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut conseil de la santé publique* ».

Cette loi a aussi fixé des objectifs quantitatifs concernant les vaccinations :

- contre la grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75% dans tous les groupes à risque ;
- contre les autres maladies à prévention vaccinale relevant de recommandations de vaccination en population générale : atteindre ou maintenir un taux de couverture vaccinale d'au moins 95% aux âges appropriés.

2/ La loi du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales a redonné, entre autres, à l'Etat la compétence, et donc la responsabilité, sur la mise en œuvre de la politique vaccinale.



Encart n°12 – HCSP et CTV

Le HCSP (Haut Conseil de la santé publique)

Il a été créé par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. C'est une instance d'expertise qui reprend en les élargissant les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et celles du Haut Comité de la santé publique, siégeant respectivement depuis 1848 et 1991.

Ses missions sont de :

- Contribuer à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique, évaluer la réalisation des objectifs nationaux de santé publique et contribuer au suivi annuel ;
- Fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire ;
- Fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique.

Le CTV (Comité technique des vaccinations)

Il s'agit d'un comité technique permanent du HCSP, rattaché à la commission spécialisée maladies transmissibles.

Les missions du CTV sont:

- D'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- D'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;
- De proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal.

3.3. Obligations & recommandations vaccinales – cadre historique

Les vaccinations ont été déclarées obligatoires en France à une époque où les épidémies étaient encore très présentes et le niveau sanitaire de la population médiocre: en 1902 contre la variole (mais cette obligation a été peu respectée en pratique), en 1938 contre la diphtérie, en 1940 contre le tétanos, en 1950 contre la tuberculose puis en 1964 contre la poliomyélite.

L'obligation de vaccination antivariolique a été levée en 1984 après éradication de la maladie à l'échelle mondiale (notification OMS 1979) et celle de vaccination contre la tuberculose, des enfants et adolescents avant leur entrée en collectivité a été suspendue en 2007 au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants exposés.

En 1969, le vaccin antigrippal s'impose sur la base d'une simple recommandation, mais qui est alors pourtant bien suivi à cause de la pandémie de grippe (« grippe de Hong-Kong »). Ce premier cas de recommandation vaccinale sera suivi de nombreux autres : coqueluche, ROR, hépatite B, ... Le passage d'obligation à recommandation s'inscrit dans une volonté plus globale de promotion de la santé basée sur la responsabilisation individuelle (règles contemporaines fondées sur une éthique du consentement et du « choix éclairé »).



Ainsi, pour la population générale, tous les vaccins proposés après 1964 ne sont pas obligatoires mais recommandés. Certaines obligations persistent pour les professionnels de santé.

En fonction notamment d'analyses bénéfiques-risques individuels et collectifs, les vaccinations font donc l'objet de recommandations, regroupées dans le calendrier vaccinal.

Remarque : Depuis plusieurs années, la politique vaccinale française est donc clivée en 2 groupes: sur des bases « historiques » les plus anciens vaccins sont obligatoires (DTP, BCG), alors que les plus récents sont recommandés, sans qu'il y ait de relation entre la gravité de la maladie infectieuse et le statut d'obligation ou de recommandation. Le niveau de couverture vaccinale n'est pas corrélé à ce statut réglementaire, ce qui n'est pas étonnant puisque des vaccins des deux groupes sont simultanément administrés (par exemple DTPCoq ou DTPCoqHib).

La question du maintien des obligations se pose donc, ainsi que la possibilité de passer du régime d'obligation à celui de la recommandation. Ces questions sont incluses dans le « programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 » (Axe stratégique 3 – action n°8 : redéfinir les notions de « vaccination recommandée » et « obligatoire »). L'objectif est de repenser les termes de recommandation et d'obligation, pour une compréhension plus juste du message de santé publique par la population générale et les professionnels de santé.

Et dans les autres pays d'Europe ?

Il existe quelques disparités au sein de l'Europe au niveau du calendrier vaccinal, et ceci à plusieurs niveaux :

- nombre de vaccins inclus dans les programmes vaccinaux nationaux ;
- nombre de doses et des âges ;
- statuts réglementaires obligatoires ou recommandés (voir tableau ci-après).

Pays	Diphtérie	Hib	Hépatite A	Hépatite B	HPV	Grippe
Allemagne	RT	RT	RR	RT	R	RR
Angleterre	RT	RT	RR	RR	R	RR
Autriche	RT	RT	RR	RT	R	RR
Belgique	RT	RT	RR		R	RR
Danemark	RT	RT	RR	RR	R	RR
Espagne	RT	RT	RR ou RT (selon région)	RT	R	RR
Finlande	RT	RT	RR	RR	A	RT
France	OT	RT	RR	OR-RT	R	RR
Grèce	OT	RT	RT	OT	R	RR
Italie	OT	RT	A	OT	R	RR
Norvège	RT	RT	A	RR	R	RR
Pays-Bas	RT	RT	RR	RR	R	RR

Modalités de mise en place du programme de vaccination, en fonction des pays d'Europe

*Abréviations : OT : obligatoire pour tous ; OR : obligatoire chez les personnes à risques
RT : recommandé pour tous ; RR : recommandé chez les personnes à risques ; R : recommandé
A : absence de recommandation (Extrait de : Haverkate M et coll., Euro Surveill. 2012;17(22) ;
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20183>)*

Pour comparer les politiques vaccinales en Europe (pays par pays ou maladie infectieuse par maladie infectieuse), consultez le site de l'ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) : <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

3.4. Calendrier vaccinal et guide des vaccinations

Calendrier vaccinal

Un calendrier vaccinal est rendu public chaque année par le ministre de la santé qui s'appuie sur l'expertise du Haut conseil de la santé publique et en particulier du comité technique des vaccinations. Il est publié par l'Institut de Veille Sanitaire au Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Ce calendrier fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge. Il énonce :

- les recommandations vaccinales «générales» ;
- des recommandations vaccinales «particulières» propres à des conditions spéciales (comme les personnes immunodéprimées) ou en fonction de situations à risque (expositions à des risques professionnels, lors de voyages ou liées à des conditions géographiques particulières).

Le calendrier est actualisé chaque année afin d'y intégrer les nouvelles recommandations et leurs adaptations tenant compte des modifications des caractéristiques des vaccins ou des évolutions épidémiologiques.

Quels sont les facteurs qui influencent les recommandations au sujet de l'âge auquel un vaccin est administré ?

- l'interaction potentielle entre la réponse du système immunitaire du nouveau-né et le transfert passif d'anticorps maternels qui peut aboutir à une mauvaise réponse vaccinale ;
- la capacité d'un individu d'un âge donné à développer une réponse immunitaire (maturité du système immunitaire). Ainsi, on ne vaccine pas les nouveau-nés car leur système immunitaire est trop immature à la naissance. D'autre part, comme nous le verrons par la suite, une vaccination trop précoce contre la rougeole donne une réponse anticorps plus faible et moins constante. D'où la décision de décaler à 12 mois la 1^{ère} vaccination (hors période d'épidémie) ;
- le risque, lié à l'âge, de développer la maladie ou ses complications (exemples : le vaccin contre la coqueluche recommandé à 2 mois car c'est à cet âge que les complications sont les plus graves et le vaccin contre la grippe recommandé chez les personnes âgées).

Guide des vaccinations

Tous les 4 ans, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) publie le Guide des vaccinations qui s'adresse à tous les professionnels de santé concernés par la vaccination : médecins généralistes, pédiatres, infirmières, pharmaciens... La première partie apporte des informations pour la pratique professionnelle. Elle fait le point sur chaque vaccination (épidémiologie de la maladie, caractéristiques des vaccins, mode d'administration, indications, recommandations, effets indésirables). Elle précise les modalités spécifiques des vaccinations de certaines populations et rappelle le calendrier vaccinal. La seconde partie donne des informations générales sur la vaccination : bases immunologiques, mise au point des vaccins, politique vaccinale, suivi et évaluation des programmes de vaccination.

Ce guide est élaboré par le Comité technique des vaccinations du HCSP en collaboration avec la direction générale de la Santé, l'Institut de veille sanitaire, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et l'Inpes.

Pour accéder à la dernière édition du guide des vaccinations (édition 2012), aller sur le lien suivant : <http://www.inpes.sante.fr/nouveautes-editoriales/2012/guide-vaccination-2012.asp>

Le geste vaccinal

Les vaccinations peuvent être effectuées par :

- un professionnel de santé : médecin généraliste, pédiatre, gynécologue, gériatre, ou infirmier (sur prescription médicale, sauf pour la vaccination contre la grippe, qui peut être faite sans prescription médicale, sauf pour la première vaccination). Les sages-femmes sont également habilitées à pratiquer certains vaccins chez la femme enceinte ou certains nourrissons ;
- dans les centres de vaccination publics ;
- dans les centres de Protection maternelle et infantile (PMI) pour les enfants de moins de 7 ans ;
- dans les services de médecine du travail ;
- dans les centres de vaccination pour les voyageurs.



Dans tous les cas, il est essentiel de discuter avec le professionnel de santé qui effectue pour vous la vaccination (recherche d'éventuelles contre-indications, discussion des précautions à prendre et de l'intérêt de se faire vacciner, effets secondaires éventuels).

Pour chaque vaccination, il est important de noter sur le carnet de santé, la date de la vaccination, la marque du vaccin et son numéro de lot. La vaccination contre la fièvre jaune doit figurer sur un carnet de vaccination international.

3.5. Etat des lieux en 2014 : quels vaccins obligatoires ou recommandés ?

Le HCSP a engagé depuis 2 ans une réflexion autour du calendrier vaccinal avec un double objectif :

- assurer à tous les âges de la vie une protection optimale en n'administrant que le strict nombre d'injections vaccinales nécessaires ;
- rendre le nouveau calendrier plus facilement lisible et mémorisable, donc applicable.

Cette démarche s'inscrit dans le programme d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017, dont elle constitue l'un des objectifs.

Attention ! Avec la réduction du nombre de doses injectées, il devient absolument nécessaire de bien respecter le calendrier pour maintenir une bonne immunité.



En 2014 :

Dans la population générale, seul le vaccin DTP (diphtérie-tétanos-poliomyélite) reste obligatoire, les autres sont recommandés.

Pour le personnel soignant, le vaccin contre l'hépatite B est obligatoire, en plus du vaccin DTP.

La distinction entre obligation et recommandation est historique et n'est pas liée à l'efficacité du vaccin ou la gravité de la maladie dont il protège.

Il existe une version simplifiée et synthétique du calendrier vaccinal sous forme de carte postale, à télécharger sur :

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1175>

Population générale – cas du nourrisson

Le nourrisson devait jusqu'à présent recevoir entre 10 et 13 injections vaccinales avant l'âge de 2 ans. Le HCSP s'est appuyé sur l'expérience de quatre pays européens (Italie, Finlande, Suède, Danemark), qui ont mis en place un schéma vaccinal simplifié pour les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et *Haemophilus influenzae* de type b.

Dorénavant, en France, la primovaccination  comporte l'administration de deux doses de vaccin à 2 et 4 mois, avec un rappel à 11 mois.

Coqueluche : À la différence des calendriers nordiques, le calendrier français maintient à l'âge de 2 mois le début de la vaccination pour une meilleure prévention des coqueluches, très graves voire mortelles pour les jeunes nourrissons, mais aussi des infections bactériennes graves à *Haemophilus* ou à pneumocoque.

ROR (Rougeole Oreillons Rubéole) : L'administration à l'âge de 9 mois de la première dose de ce vaccin chez les enfants admis en collectivité n'a pas de justification en dehors de périodes épidémiques. De plus, elle est moins efficace que si elle administrée plus tard. D'où le changement dans le calendrier vaccinal avec une recommandation de la 1^{ère} dose de vaccin ROR à 12 mois, et de la 2^{nde} dose à 16-18 mois.

Population générale – cas de l'enfant et de l'adolescent

Dans le cas de la coqueluche, nous sommes passés d'un vaccin coquelucheux entier (de 1995 à 2000) très efficace mais assez mal tolérés, à un vaccin coquelucheux acellulaire (depuis 2000), aussi efficace à court terme et bien mieux toléré. Néanmoins, on observe une diminution de la période de protection contre la coqueluche avec l'apparition de cas entre 6 et 11 ans. Un rappel à l'âge de 6 ans a donc été ajouté dans le nouveau calendrier vaccinal. Chez l'adolescent, le rappel diphtérie, tétanos, polio et coqueluche est maintenant réalisé avec un vaccin à dose réduite en antigènes diphtérique et coquelucheux (dTcaP : les symboles d et ca indiquent que les doses de vaccin anti-diphtérique (d) et anticoquelucheux (ca) sont présents à dose réduite).

Population générale – cas de l'adulte

Dans le cas de l'adulte, les éléments suivants ont été pris en compte :

- les recommandations de rappel tous les 10 ans pour la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont mal appliquées. Une des explications réside dans la méconnaissance fréquente, chez les patients, de la date d'administration du dernier vaccin. De même, les médecins ignorent très souvent le statut vaccinal de leurs patients. Proposer des rappels à âge fixe plutôt qu'à intervalles fixes est plus facile à mémoriser ;
- les données scientifiques et épidémiologiques accumulées au cours des dernières années permettent d'affirmer que la durée de protection conférée par ces vaccins va bien au-delà de 10 ans. L'intervalle entre les rappels de l'adulte est donc porté de 10 à 20 ans. Toutefois, à partir de 65 ans, cet intervalle reste à 10 ans du fait de l'immunosénescence (diminution de la qualité de la réponse immunitaire chez les personnes âgées).

Diphtérie, tétanos, poliomyélite : les rappels DTP se font désormais à âge fixe et sont recommandés aux âges de 25, 45 et 65 ans, puis, tenant compte de l'immunosénescence au-delà de 65 ans, à 75 ans, 85 ans, ...

Coqueluche : un rappel contre la coqueluche à dose réduite en antigènes coquelucheux est recommandé à l'âge de 25 ans chez les personnes n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis plus de cinq ans en complément de la stratégie de *cocooning* (= vaccination des adultes

ayant un projet parental ; vaccination, à l'occasion d'une grossesse, des membres de l'entourage familial).

Populations spécifiques : cas des immuno-déprimés

Il est possible de distinguer deux types de déficits immunitaires :

- les déficits immunitaires héréditaires primitifs ou congénitaux ;
- les déficits immunitaires secondaires ou acquis (transplantation d'organe solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs comme les anti-TNF, les chimiothérapies anticancéreuses et autres).

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :

- le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez les immunodéprimés ;
- la diminution de l'immunogénicité des vaccins en cas de déficit immunitaire peut justifier des schémas vaccinaux particuliers ;
- les immunodéprimés et aspléniques (=sans rate) présentent un risque accru pour certaines infections justifiant la recommandation de vaccinations spécifiques (vaccin contre les infections invasives à pneumocoque, grippe saisonnière avec vaccin inactivé).



De façon générale, les **immunodéprimés** ne doivent **pas** recevoir **de vaccins vivants** en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale.

Remarque : ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et **au cas par cas**, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part.



Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans risque. Cependant leur immunogénicité est souvent diminuée, justifiant dans certains cas des schémas de vaccination renforcés et, dans certaines situations, le dosage des anticorps sériques protecteurs 4 à 6 semaines après la vaccination.

Dans tous les cas, il est important d'intégrer la gestion des vaccinations dans la prise en charge et mettre à jour les vaccins le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune et avant le début du traitement immuno-suppresseur (notamment avant le début d'une biothérapie administrée à forte dose).

Le tableau ci-après présente l'influence de différents traitements immunosuppresseurs sur l'efficacité de la vaccination anti-pneumocoque, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

Type de traitement	Influence sur l'efficacité de la vaccination anti-pneumocoque
Corticostéroïdes	Pas d'influence significative sur la vaccination anti-pneumocoque. Pas d'association significative entre la prise de corticostéroïdes à faible dose et la quantité d'anticorps produits.
Méthotrexate	Le méthotrexate peut conduire à une baisse de la réponse immune post- vaccinale (éventuellement, surveiller le taux des anticorps).
Inhibiteur du TNF (anti-TNF)	Pas d'influence significative sur la vaccination anti-pneumocoque.
Combinaison anti-TNF & méthotrexate	La thérapie combinée « méthotrexate et anti-TNF » peut réduire la réponse immune suite à la vaccination (a priori lié au méthotrexate, indépendamment du type d'anti-TNF prescrit).
Anticorps anti-CD20 (Mabthera ou Rituximab)	Une thérapie anti-CD20 peut conduire à une baisse de la réponse immune suite à la vaccination.
Anticorps anti-IL6 récepteur (Tocilizumab)	Pas d'influence significative sur la réponse immune post-vaccinale avec ce traitement. On observe seulement une légère baisse de la réponse immune suite à la vaccination pneumo23, dans le cas d'un traitement combiné tocilizumab & méthotrexate, par rapport au méthotrexate seul.

Influence des traitements sur l'efficacité de la vaccination anti-pneumocoque, chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde (adapté de : Westra J *et coll.*, Nature Reviews | Rheumatology 2014 Dec 9)



La vaccination de l'entourage des patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires, y compris du personnel soignant, est aussi importante car elle contribue à la protection de ces personnes (stratégie d'immunité de groupe).

Sont décrites ci-après les recommandations EULAR (The European League Against Rheumatism) en terme de vaccination, chez les patients avec une maladie auto-immune inflammatoire rhumatoïde (mais applicable plus largement aux malades auto-immunes traitées avec le même type de traitement) :

- le statut vaccinal devrait être évalué lors de la consultation initiale de patients touchés par des maladies auto-immunes inflammatoires (MAII) ;
- idéalement, la vaccination des patients atteints de MAII devrait être réalisée lors de la phase stabilisée de la maladie ;
- la vaccination de patients atteints de MAII peut être réalisée pendant la prise de la majorité des traitements, mais devrait être administrée avant de commencer une biothérapie anti-lymphocyte B (Ex : Mabthera® ou Rituximab®) ;
- les vaccins vivants atténués doivent être évités chez les patients immunodéprimés ;
- la vaccination contre la grippe devrait être fortement envisagées chez les personnes atteintes de MAII, ainsi que la vaccination contre le pneumocoque (Vaccin anti-pneumocoques Pneumo23)
- la vaccination BCG n'est pas recommandée chez les patients avec une MAII ;
- la vaccination contre HPV devrait être envisagée pour certains patients (hommes homosexuels ou bisexuels, personnes âgées de moins de 26 ans avec un système immunitaire défaillant si elles n'ont pas été correctement vaccinées précédemment) ;
- les vaccinations anti-hépatites A et/ou B devraient être envisagées seulement chez les personnes de MAII à risque (Pour l'hépatite B : personnel hospitalier, utilisateur de drogues intraveineuses, personne ayant plusieurs partenaires sexuels lors des 6 derniers mois).

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. POURQUOI CERTAINS VACCINS SONT-ILS SI DIFFICILES A METTRE AU POINT ?]

Certains pathogènes ont des cycles de vie complexes. Un exemple type est le cas des parasites :

- ils utilisent plusieurs hôtes ;
- chaque phase de leur développement est associée à une expression différente de protéines à leur surface.

ce qui signifie que les cibles antigéniques dépendent de l'hôte et du stade de développement du parasite. Ainsi, exception faite du ver ténia, les vaccins contre les parasites sont extrêmement difficiles à développer et seulement une minorité de candidats-vaccins ont passé les 1^{ères} phases des essais cliniques.

1.1. Exemple du paludisme

Le parasite *Plasmodium falciparum* est la principale cause de paludisme. Son cycle de vie est très complexe comme illustré dans l'encart n°13 : il se déroule successivement chez l'homme et chez le moustique. Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= avant leur entrée dans les globules rouges) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

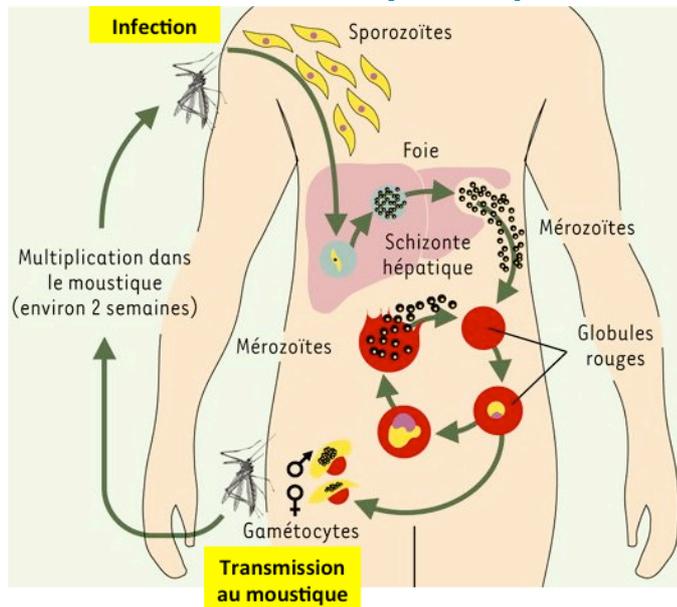
Le génome de ce parasite code plus de 5000 protéines dont l'expression varie fortement en fonction du stade de cycle de vie du parasite. Au cours des 30 dernières années, plus de 90 vaccins candidats ont vu le jour sans atteindre les phases avancées de développement !

Un certain nombre de vaccins candidats sont actuellement testés dans des essais cliniques. Un des plus avancés est le vaccin candidat RTS,S/AS01 de Glaxo-Smith and Kline (GSK). Ce vaccin cible le stade pré-érythrocytaire du parasite. Pour être protecteur, un vaccin qui cible ce stade doit stimuler l'immunité humorale (c'est-à-dire la voie Th2 et les lymphocytes B) pour empêcher les parasites d'infecter les hépatocytes, mais aussi l'immunité cellulaire (c'est-à-dire la voie Th1 et les lymphocytes T8) pour détruire les hépatocytes déjà infectés par le parasite. Le recrutement de l'essai de phase III a débuté en mai 2009 et s'est achevé en 2011. Les données de l'essai de phase III nécessaires afin de formuler des recommandations politiques fondées sur des preuves devraient être disponibles pour l'OMS en 2014-2015. À partir des données disponibles actuellement, le vaccin sera évalué en tant que traitement supplémentaire et non en remplacement des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques existantes.

Source : <http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/>



Encart n°13 : cycle du parasite responsable du paludisme



Source : www-dsv.cea.fr

Les parasites (appelés *sporozoïtes* à ce stade) inoculés par le moustique femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les cellules du foie (les hépatocytes). Ils se transforment en schizontes qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces !).

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans le globule rouge et sa maturation en schizonte prend de 24, 48 à 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de nouveaux mérozoïtes.

Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme, tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours.

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre. Cet œuf quitte la lumière du tube digestif du moustique, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un nouvel hôte vertébré.

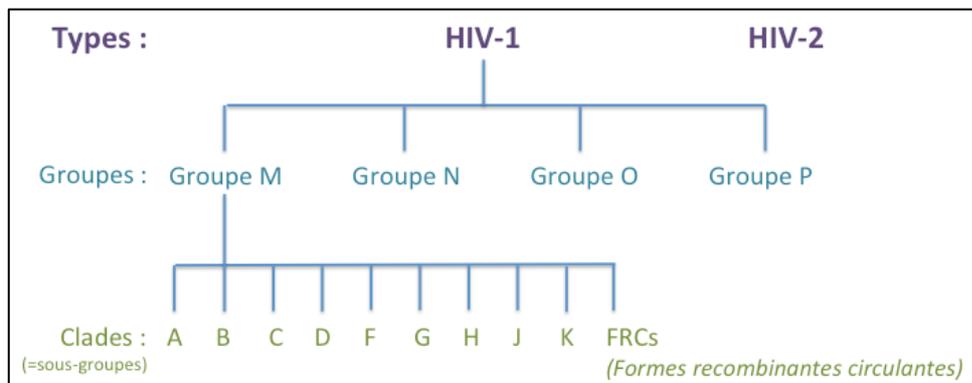
Source :

<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>.

1.2. Exemple du virus VIH responsable du SIDA

La mise au point d'un vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA) est particulièrement difficile, et ce pour plusieurs raisons :

- le VIH attaque le système immunitaire qui devrait justement lutter contre l'infection pour laquelle la personne est vaccinée. Plus précisément, le virus VIH infecte et détruit préférentiellement le lymphocyte T4, chef d'orchestre du système immunitaire adaptatif ;
- la plupart des anticorps anti-VIH sont incapables de neutraliser le virus. En effet, une personne contaminée par le VIH produit des anticorps, que l'on détecte dans son sérum : on utilise le terme « séropositif » pour désigner une personne contaminée par le virus et dont le sérum contient des anticorps spécifiques anti-VIH ces anticorps reconnaissent le virus mais n'ont pas d'action sur son développement. Une personne séropositive et asymptomatique, peut ensuite entrer dans la phase symptomatique  de la maladie car les anticorps produits ne permettent pas de neutraliser le virus ;
- il existe une grande variabilité du VIH, aussi bien entre les individus que chez un même individu.



Les différents types, groupes et clades du virus VIH

De plus, ce virus mute très rapidement, ce qui complique le choix des antigènes pour élaborer un vaccin qui protégerait contre tous les types et sous-types de VIH ;

- enfin, les résultats vaccinaux prometteurs obtenus chez le singe avec le virus SIV, (équivalent du VIH pour le singe) n'ont pas été concluants chez l'Homme avec HIV.

Depuis le début des programmes de vaccins anti-VIH, plus de 30 candidats-vaccins ont été testés dans environ 80 essais cliniques de Phases I/II, impliquant plus de 10 000 personnes volontaires ! Malheureusement, aucune de ces tentatives n'a abouti jusqu'à ce jour à la mise sur le marché d'un vaccin anti-VIH. Néanmoins, chaque échec de candidat-vaccin permet d'affiner les connaissances sur le virus du SIDA, ainsi que sur les interactions entre les anticorps générés par le candidat-vaccin et les antigènes VIH.

Une stratégie actuellement étudiée et appelée « Prime-Boost » consiste à associer plusieurs candidats-vaccins, afin d'optimiser les réponses immunitaires : un premier candidat-vaccin (« Prime ») est suivi de l'injection d'un second (« Boost »), ce qui permet d'amplifier la réponse immunitaire.

Début 2014, un essai vaccinal a été initié en France par l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI) et l'agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites en France (ANRS), et devrait durer jusque mars 2016. Cet essai évalue simultanément l'efficacité immunologique de 3

« candidats-vaccins » qui ont déjà fait leurs preuves, en les combinant 2 par 2. Cette méthode de combinaisons vaccinales permet d'optimiser l'efficacité des vaccins : le premier vaccin stimule les défenses immunitaires, le deuxième intervient dans un second temps pour maintenir et renforcer ces défenses. Seules les combinaisons vaccinales induisant les plus fortes stimulations immunitaires seront retenues pour la mise au point d'un futur vaccin contre le VIH.

Pour plus d'informations sur cet essai en cours :

<http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Vaccin/Presentation-generale>

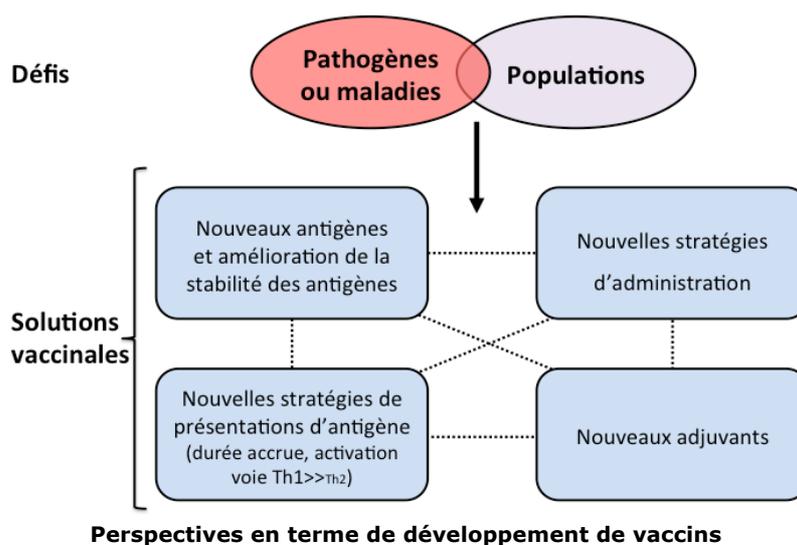
<http://www.recherche-vaccinvih.fr/>

[2. PERSPECTIVES]

Il existe de nombreuses stratégies pour améliorer la prévention et/ou le traitement des maladies infectieuses via la vaccination.

Celles explorées actuellement comprennent :

- l'identification et la caractérisation de nouveaux antigènes microbiens ;
- de nouvelles méthodes d'administration des vaccins plus appropriées ;
- l'utilisation de nouveaux adjuvants ;
- l'amélioration des systèmes de stockage et de transport, avec notamment la mise au point de vaccins thermostables.



2.1. Nouvelles stratégies d'administration

L'idée est d'administrer le vaccin au niveau du site où le pathogène a le plus de chance d'initier l'infection (exemple : muqueuse ou voies respiratoires). La plupart des vaccins sont administrés par voie intramusculaire, certains le sont par voie intra-nasale (cas du vaccin vivant atténué contre la grippe), ou par voie orale (cas du vaccin oral contre la poliomyélite) ou sous cutanée (cas du vaccin ROR).

De nouvelles voies d'administration sont à l'étude comme :

- le patch transdermique ou d'autres méthodes intradermiques : l'avantage du patch est de délivrer le vaccin au niveau du derme qui est une région très riche en cellules

présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, équivalents des macrophages), ce qui permettrait d'induire une forte réponse du système immunitaire ;

- la voie muqueuse (administrations orale, nasale, sublinguale, rectale ou vaginale).

Ces nouvelles méthodes présentent des avantages :

- la facilité d'administration (notamment dans le cas du patch et de la voie orale qui pourraient être utilisés par la personne à vacciner elle-même) ;
- le vaccin muqueux est directement administré sur le site d'entrée du pathogène (comme dans le cas d'un vaccin vaginal pour les maladies sexuellement transmissibles ou du vaccin oral pour la poliomyélite) ;
- cela limite l'utilisation de seringue ce qui est important notamment dans les pays aux conditions d'hygiène précaires, ou en absence de personnel qualifié.

Bien que ces approches semblent vraiment intéressantes, peu de vaccins sont actuellement administrés par d'autres voies que l'intramusculaire ou le sous-cutané. Ceci pour différentes raisons : le manque actuel de preuves d'efficacité et une quantité limitée de données sur la sécurité de ces nouvelles approches. Il y a aussi la question de la stabilité du vaccin suivant la voie d'immunisation : par exemple dans le cas de la voie orale, il faut s'assurer que l'antigène ne sera pas détruit par les enzymes digestives et l'environnement acide de l'estomac.

2.2. Nouveaux adjuvants : quelles perspectives ?

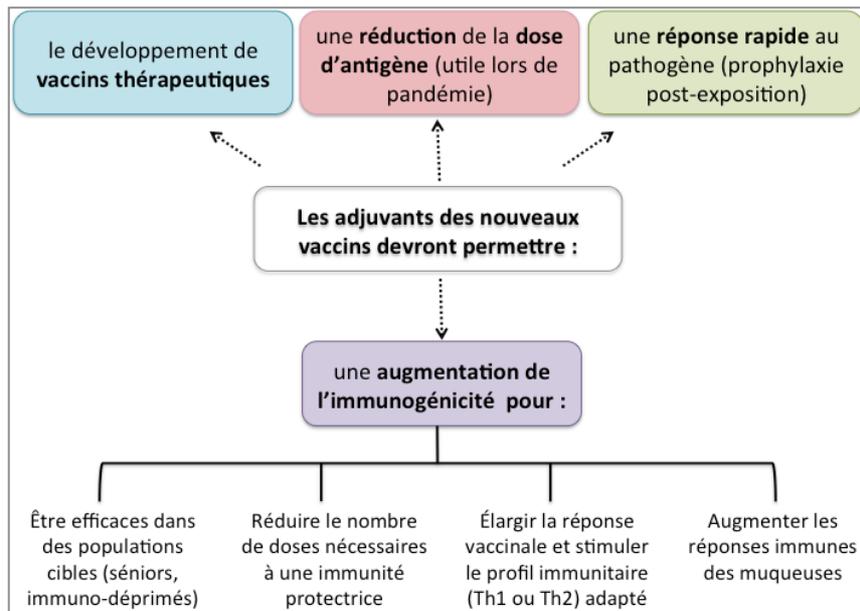
Les nouveaux adjuvants devront :

- stimuler efficacement la réponse immunitaire (amorçage de la réponse) ;
- favoriser la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques (T8) et la production d'anticorps de type IgA (peu stimulés par les adjuvants actuels) ;
- augmenter la réponse immunitaire dans des populations touchées par l'immunodépression ou l'immunosénescence ;
- permettre de diminuer les doses d'antigènes par vaccin quand l'antigène est disponible en quantité limitée (cas notamment des pandémies).

Ainsi, les adjuvants devront être sélectionnés individuellement en fonction des cibles antigéniques du vaccin, afin de remplir leur fonction (augmenter l'immunogénicité du vaccin, induire le bon profil de réponse immunologique (Th1 ou Th2 selon les pathogènes)).



Le but est de sélectionner la meilleure combinaison antigène/adjuvant(s) pour induire une réponse immunitaire protectrice et durable.



Rôles des adjuvants dans les vaccins futurs

Adapté de : *Key roles of adjuvants in modern vaccines*, Nature medicine 19(12) DEC. 2013
 et de *Vaccines of the future*, Perspectives in Vaccinology 1(1) : 151-199 AUG. 2011

2.3. Nouveaux antigènes et meilleure stabilité

Un des objectifs des recherches actuelles en vaccinologie est de mieux cibler les antigènes candidats pour les vaccins, notamment ceux qui semblent les plus immunogènes. Les nouvelles techniques de criblage à haut débit permettront de tester un très grand nombre d'antigènes (en jouant sur la composition en acides aminés des antigènes ou sur leur structure 3D). Ces antigènes pourront aussi être testés pour leur action *in vitro* sur le système immunitaire, notamment sur leur capacité à induire la prolifération des lymphocytes B et T.

Un autre point important est la stabilité de l'antigène. Actuellement, et ce pour la quasi totalité des vaccins, la chaîne du froid doit être maintenue de la fabrication à l'administration du vaccin. Des recherches sont menées pour trouver des antigènes thermostables, ce qui serait un avantage indiscutable, notamment dans les pays en voie de développement.

2.4. Des vaccins nouveaux et plus efficaces sur des populations spécifiques

Développer des vaccins qui soient efficaces sur toutes les populations est extrêmement difficile car certaines personnes ne répondent pas de façon adéquate aux approches vaccinales classiques. Il existe un besoin de vaccins nouveaux et plus efficaces pour les populations spécifiques suivantes :

- les séniors qui répondent faiblement à la vaccination à cause du « vieillissement » de leur système immunitaire (=immuno-sénescence) ;
- les personnes immunodéprimées comme les transplantés, les personnes sous immunosuppresseurs, les personnes atteintes du SIDA répondent aussi généralement mal à la vaccination, alors même qu'elles sont à haut risque pour certaines infections, notamment les infections à herpès virus, ou les infections liées à l'hépatite B ou C ;
- les femmes enceintes qui sont immunodéprimées du fait de la grossesse. Elles sont donc plus à risque pour certaines maladies comme la grippe.

Mettre au point des vaccins spécifiquement adaptés aux femmes enceintes permettrait à la fois de les protéger, mais aussi de protéger le nouveau-né car les anticorps générés par le vaccin chez la mère, pourraient passer la barrière placentaire.

Les pistes explorées pour ces populations sont des vaccins avec :

- plus d'antigènes purifiés ;
- de nouveaux adjuvants ;
- de nouvelles voies d'administration.

[3. LES VACCINS THERAPEUTIQUES EN BREF]

Nous venons de voir le rôle des vaccins préventifs ou prophylactiques : ils déclenchent une réponse spécifique qui induit une mémoire qui permettra une réaction immunitaire rapide et efficace lors d'une nouvelle infection.

De nouveaux vaccins sont actuellement à l'étude, correspondant à une vaccination thérapeutique : il ne s'agit plus d'agir en prévision d'une éventuelle maladie, mais de soigner un individu déjà malade. Le but est de stimuler le système immunitaire dans des maladies où il est mis à rude épreuve comme les cancers, ou en cas d'immunodéficience.

On parle également d'immunothérapie.

3.1. Cas des cancers

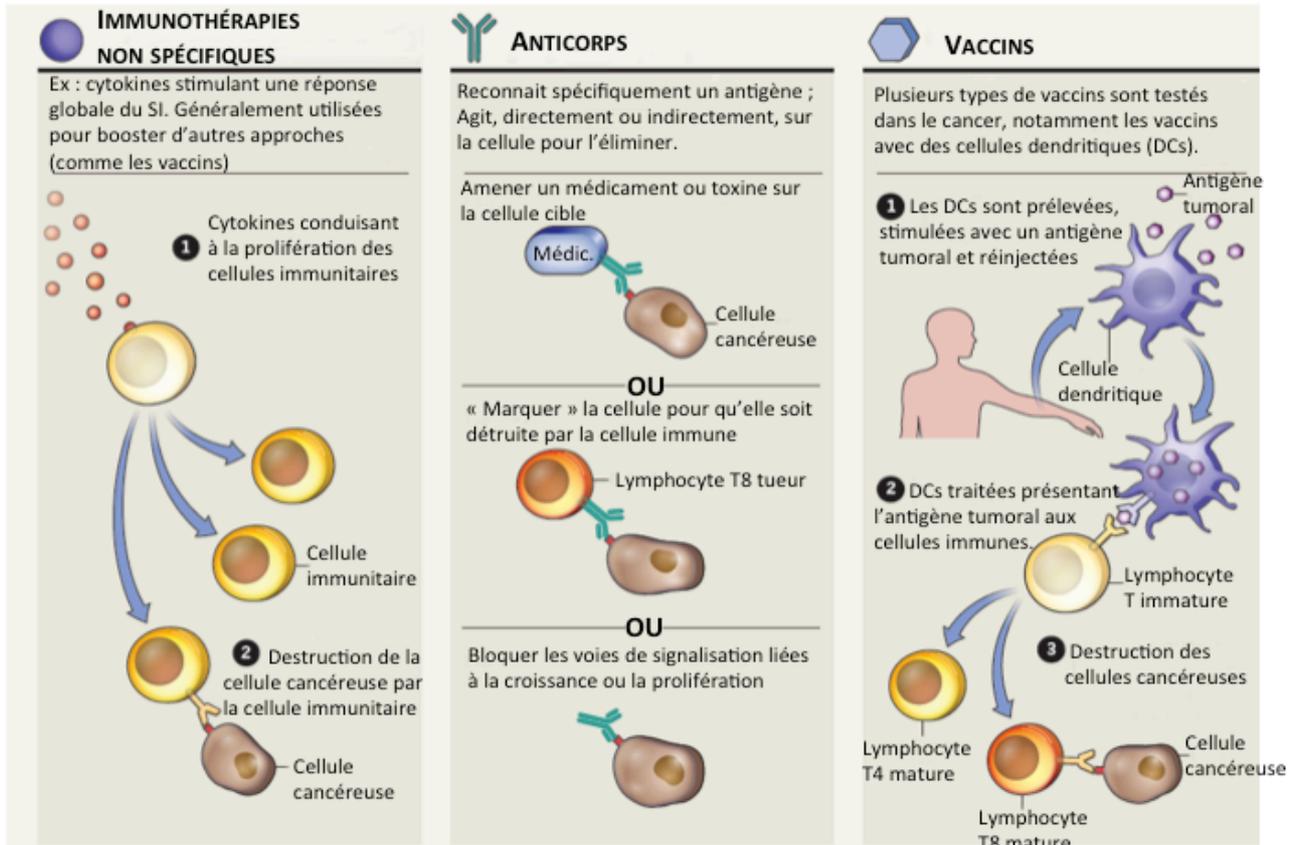
On cherche à stimuler spécifiquement les lymphocytes T tueurs, et à permettre une meilleure reconnaissance des antigènes tumoraux.

Lorsque des antigènes tumoraux sont identifiés, on peut injecter ces antigènes tumoraux sous une forme immunologiquement plus efficace que leur présentation à la surface tumorale : on parle ici de vaccin thérapeutique car les antigènes stimulent directement le système immunitaire comme le font les pathogènes vaccinaux. Ces protocoles sont utilisés dans le traitement des mélanomes, des cancers du poumon et du col de l'utérus et des candidats vaccins sont en cours de test. On peut également prélever des cellules dendritiques d'un patient (cellules présentatrices d'antigènes), et les charger avec les antigènes d'intérêt, avant de les réinjecter au patient.

Une autre approche consiste à prélever des lymphocytes T du patient, à les stimuler in vitro par les cellules tumorales du même patient en présence de cytokines : on peut ainsi réinjecter au patient des populations de lymphocytes T tueurs spécifiques de la tumeur. On cherche également à modifier le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (TCR) pour le rendre plus efficace dans la reconnaissance des antigènes tumoraux.

Il est aussi possible de moduler les régulations de la réponse immunitaire : au cours d'une réponse anti-tumorale, des mécanismes d'inhibition de la réponse cytotoxique anti-tumorale permettent à la tumeur d'échapper au contrôle du système d'immunitaire. Plusieurs anticorps monoclonaux ont été développés, capables soit de stimuler la réponse immunitaire, soit de bloquer les mécanismes inhibiteurs de la réponse cytotoxique (des anticorps de ce type sont actuellement en essais cliniques de phase I et II). Ces régulations peuvent accompagner une vaccination thérapeutique décrite plus haut.

Le schéma ci-après illustre les différentes approches explorées actuellement :



Approches thérapeutiques actuelles dans la lutte contre le cancer

Elles sont divisées en 3 grands groupes : thérapies non spécifiques, anticorps (monoclonaux) et vaccins (Schéma adapté de : Elert E., Nature Vol 504 , S2-S3, 19 déc. 2013).

3.2. Cas du SIDA

Le système immunitaire est fortement affecté, car les lymphocytes T4 sont la cible du virus VIH. Les patients infectés fabriquent des anticorps que l'on détecte dans le sang circulant (séropositivité), mais ces anticorps ne neutralisent pas le virus.

Des essais de vaccination thérapeutique personnalisée sont en cours : à partir du sang de chacun des patients, les chercheurs ont récupéré d'une part le virus du SIDA qu'ils ont inactivé par chauffage, et d'autre part les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène). Ces cellules dendritiques stimulées par virus VIH inactivé, puis réinjectées à chacun des patients ont permis une diminution de la charge virale.

Mais leur aspect personnalisé est limitant.

La recherche de candidats-« antigènes viraux » capables de stimuler une réponse efficace est en cours.

LES VACCINS : ECLAIRAGE SOCIOLOGIQUE

(Rédaction : Elifsu SABUNCU et Antoine BLANCHARD)

[1. CONTROVERSES LIEES A LA VACCINATION]

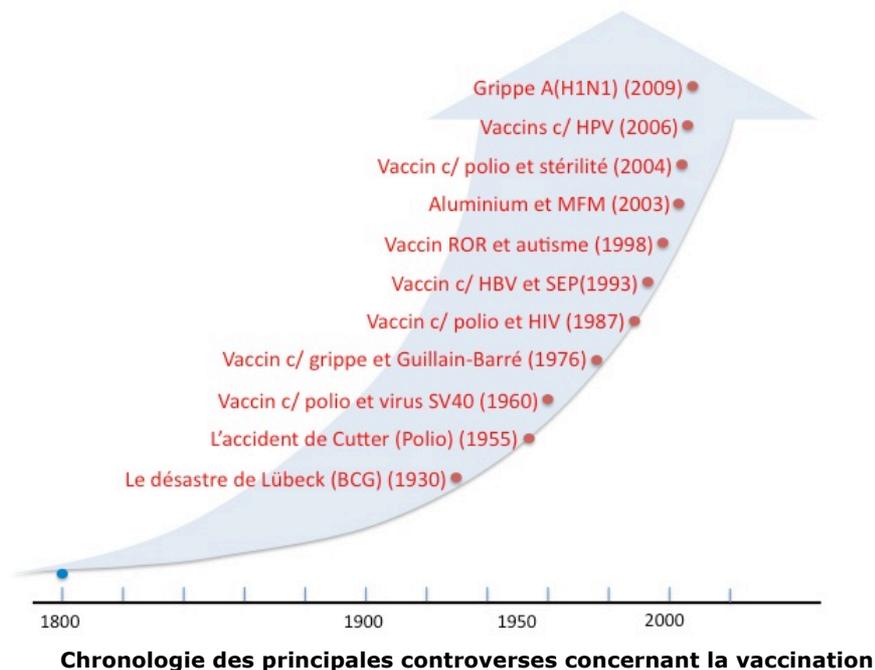
1.1. Chronologie des controverses

En préambule, il est nécessaire de préciser le sens d'un mot omniprésent dans cette partie : nous désignons par « controverse » une discussion argumentée sur un sujet, engendrée par l'expression d'une différence d'opinion ou d'une critique quant à un problème ou une pratique.

La controverse se distingue de la polémique, marquée par une plus grande vivacité, voire violence et agressivité, et moins d'argumentation que dans une controverse.

La liste des principales controverses ayant concerné des vaccins montre qu'elles se sont multipliées en suivant le rythme de développement et d'expansion des vaccins : les controverses autour de la vaccination sont historiquement indissociables de la vaccination elle-même.

Logiquement, il y a eu davantage de controverses au 20^{ème} siècle, pendant lequel la quasi-totalité des vaccins ont été développés. En voici une représentation chronologique :



1.2. Variété des controverses

En analysant ces controverses, on remarque d'abord qu'elles n'ont pas toutes la même explication et sont donc de nature différente :

- le « désastre de Lübeck » en Allemagne en 1930 et l'accident de Cutter aux États-Unis en 1955 sont deux grands accidents liés au processus de production des vaccins ;
- les cas du vaccin de la grippe (avec le syndrome de Guillain-Barré en 1976), du vaccin contre l'hépatite B (avec la sclérose en plaques en 1996), et des vaccins contenant de

l'aluminium (avec les myofasciites à macrophages en 2003), relèvent de la suspicion d'effets secondaires graves et non prévus ;

- certains vaccins ont été accusés de l'apparition ou de la propagation d'autres maladies : un vaccin contre la poliomyélite accusé de transmettre le HIV en 1987 ; le vaccin ROR accusé de causer des cas d'autisme en 1998 ; en 2004 au Nigéria, le vaccin contre la poliomyélite a été mis en cause par des rumeurs politico-religieuses et accusé de provoquer la stérilité des populations. Ces diverses hypothèses ont été depuis formellement écartées ;
- la controverse sur la vaccination contre la grippe de l'hiver 2009-2010, est à prendre dans un contexte plus global de crise sanitaire comme nous le verrons plus loin.

Enfin, si la très grande majorité des affaires de cette liste sont closes, certains débats restent ouverts. C'est le cas des vaccins contre les papillomavirus (HPV) qui sont controversés depuis 2006 et de l'aluminium accusé depuis 2003 de provoquer des myofasciites à macrophages.

1.3. Analyse des principales controverses concernant la vaccination

Le désastre de Lübeck

✓ Le contexte

Les Français Calmette et Guérin ont mis au point en 1921 une forme atténuée du bacille responsable de la tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*), appelé Bacille de Calmette et Guérin (BCG). En 1928, il avait permis de vacciner 150 000 enfants dans plusieurs pays mais n'était pas encore utilisé en Allemagne.

✓ Les faits

En 1929, à Lübeck, ville allemande au bord de la Mer du Nord, le chef du service de santé de la ville, Ernst Altstaedt, et le directeur de l'Hôpital Général, Georg Deycke, décidèrent de vacciner les nouveau-nés de la ville. La culture de BCG arrivée des laboratoires Pasteur de Paris fut transformée en vaccin dans le laboratoire de G. Deycke. Au cours des deux mois suivants, 256 nouveau-nés (soit 84 % de toutes les naissances) reçurent le vaccin contre la tuberculose. On s'aperçut rapidement que des enfants vaccinés commençaient à mourir de tuberculose, maladie contre laquelle le vaccin était censé les protéger. La campagne de vaccination fut arrêtée après un quatrième décès parmi les enfants vaccinés.

Sur les 256 enfants vaccinés,

- 72 enfants moururent d'une tuberculose généralisée ;
- 131 développèrent une tuberculose clinique avec guérison ;
- 41 firent une conversion tuberculique, c'est-à-dire qu'ils furent infectés par la tuberculose, avec multiplication des bactéries sans présenter de symptômes de la maladie.

✓ L'enquête

L'enquête a déterminé qu'il y avait eu contamination de la culture vaccinale de BCG par des bacilles virulents de la tuberculose (bacilles de Koch), lors du processus de production du vaccin à Lübeck. Mais comment ? La fabrication avait été confiée à une personne non qualifiée (infirmière et non bactériologiste), dans un laboratoire non adapté à la fabrication de vaccins (sans séparation spatiale claire entre les cultures vaccinales et les cultures de bacilles de Koch

infectantes). De plus, l'innocuité des vaccins n'avait pas été vérifiée par une administration à l'animal. La culture de BCG envoyée par l'Institut Pasteur fut mise hors de cause.

« Le procès Calmette » s'ouvrit en 1931 à Lübeck. Après plus de deux mois de débats, Deycke et Altstaedt furent jugés coupables de meurtre et atteinte corporelle par négligence, et condamnés respectivement à deux ans et 15 mois de prison.

✓ Leçons tirées

Cet accident à grande échelle mit l'accent sur la surveillance du processus de production des vaccins. Depuis lors, les bonnes pratiques de fabrication d'un vaccin appliquées dans le monde entier incluent notamment le contrôle de la pureté des cultures de germes et détaillent l'ensemble des procédures pour s'en assurer.

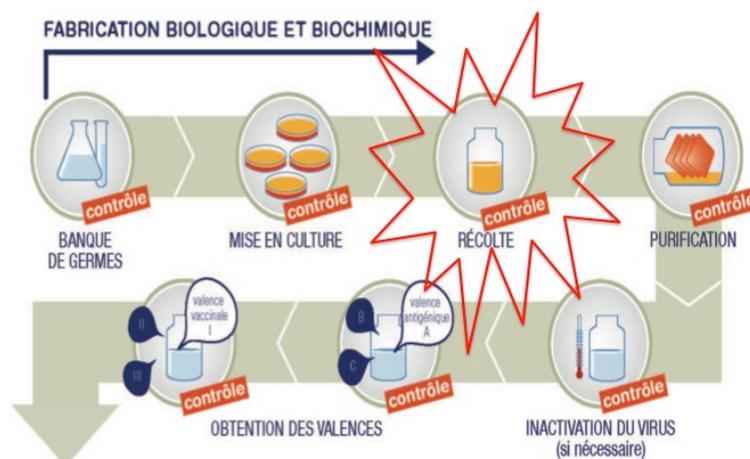


Schéma du processus de fabrication des vaccins qui situe l'étape qui a posé problème dans l'accident de Lübeck

✓ Les conséquences à long terme

L'hypothèse a été émise que cet accident était la cause du retard de l'Allemagne dans la mise en place de la vaccination contre la tuberculose.

De nos jours, cet épisode est rappelé régulièrement par les opposants au vaccin BCG ou à la vaccination en général, qui y voient une preuve du caractère dangereux de ce vaccin. Pourtant, il faut rappeler que le BCG en lui-même n'était pas dangereux et que les processus de production et de contrôle de ces vaccins excluent aujourd'hui ce risque d'accident.

L'accident de Cutter

✓ Le contexte

En 1955, Cutter Laboratories était un des laboratoires américains agréés pour produire, selon la méthode de Jonas Salk, le vaccin inactivé injectable contre la poliomyélite.

✓ Les faits

Quelques jours après le début des vaccinations dans l'ensemble du pays, des cas d'enfants atteints de poliomyélite à la suite d'une injection de vaccin furent rapportés aux autorités locales de santé. Ces cas avaient une particularité : la paralysie commençait par le bras qui avait reçu le vaccin, et non pas par les jambes comme c'était habituellement le cas lors d'une contamination « naturelle » par le virus. On se rendit vite compte que les cas survenaient

majoritairement parmi des enfants ayant reçu le vaccin produit par Cutter Laboratories en Californie. La campagne nationale de vaccination fut totalement interrompue alors que 120 000 doses contenant du virus vivant avaient été produites. Parmi les enfants déjà vaccinés, 56 développèrent une poliomyélite paralytique, fatale pour 5 d'entre eux. Ces premiers cas de poliomyélite provoquèrent à leur tour une épidémie, touchant au total 40 000 personnes. Parmi celles-ci, 113 furent paralysées, et 5 moururent, amenant le total des décès dus à ce vaccin à 10.

✓ L'enquête

La cause du problème n'a pas pu être clairement identifiée à l'époque, mais on a supposé que le protocole de Salk n'ayant pas été strictement suivi, l'inactivation du virus avait été incomplète. En effet certains lots contenaient du poliovirus vivant, malgré les tests effectués sur les lots de début de production. Plusieurs procès civils furent intentés contre Cutter Laboratories. Cutter n'a pas été déclaré coupable de négligences, mais responsable et donc condamné à indemniser les victimes.

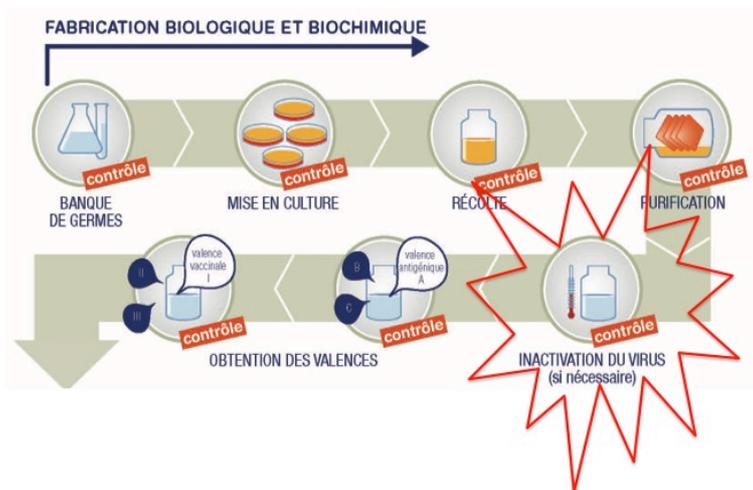


Schéma du processus de fabrication des vaccins qui met en évidence l'étape qui a posé problème dans l'accident de Cutter

✓ Les leçons tirées

On sait aujourd'hui que les virus n'avaient pas été correctement inactivés au centre des amas viraux qui s'étaient formés.

À la suite de cet épisode, des modifications importantes ont été apportées au processus de production des vaccins :

- la durée d'inactivation par le formaldéhyde a été augmentée ;
- la suspension de virus est désormais filtrée pour éliminer les agrégats de virus et permettre au formaldéhyde d'accéder à chacune des particules virales ;
- le nombre d'échantillons testés par lot a été augmenté ;
- tous les lots de vaccins sont testés avant libération des lots.

En parallèle, la réglementation concernant les vaccins a été renforcée, et demeure depuis cette époque spécifique de ces médicaments.

✓ Les conséquences à long terme

A l'époque, le vaccin inactivé de Salk et le vaccin vivant atténué de Sabin étaient en préparation en même temps et en concurrence. L'accident de Cutter, semant le doute sur le vaccin de Salk, a favorisé l'utilisation du vaccin oral.

En France, à cause du risque de réversion d'un vaccin vivant, le vaccin oral est utilisé en administration de rappel, quand les premières injections de vaccin inactivé ont permis d'immuniser le receveur.

Par ailleurs, certains historiens considèrent que Jonas Salk n'a pas eu le prix Nobel à cause de cet accident, même si ce n'est pas le mode de production mis en place par Salk qui était responsable de l'accident de Cutter.

Le vaccin contre la grippe et le syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le SGB est une maladie auto-immune inflammatoire affectant le système nerveux par destruction de la gaine de myéline qui enveloppe les nerfs, provoquée par une forte réponse immunitaire à des infections virales. Dans la majorité des cas (80-85 %), les personnes atteintes récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois, mais 5 % des patients ont des séquelles lourdes et définitives. Le taux de mortalité est de 5 à 15 %.

✓ Le contexte

Une très grande campagne de vaccination fut organisée aux Etats-Unis contre la grippe porcine en 1976. Cette année là, 45 millions de personnes furent vaccinées dans la perspective d'une épidémie importante.

✓ Les faits

La vaccination a été associée pour la première fois à l'apparition d'un SGB lors de cette campagne de vaccination américaine. Une légère augmentation de la fréquence de survenue du SGB a été observée. Plusieurs études furent donc menées pour vérifier si le vaccin contre la grippe porcine était associé à une augmentation du risque de développement d'un SGB.

✓ L'enquête

Dans la plupart des études, aucune association entre vaccin et SGB n'a été trouvée. Le calcul de la fréquence de base d'apparition du SGB en l'absence de vaccination antigrippale a représenté un réel problème méthodologique.

Les études publiées ces dernières années ont permis d'établir et comparer la fréquence du SGB dans trois situations : en l'absence de toute vaccination antigrippale, chez les personnes vaccinées et chez les personnes grippées.

Fréquences d'apparition du SGB	Nombre de cas pour 1 000 000 personnes et par an
Fréquence de base	10 à 20
Cas supplémentaires attribuables au vaccin H1N1	+1 à +6
Cas supplémentaires attribuables à la grippe	+40 à +70

Fréquences du SGB en fonction de la grippe ou du vaccin antigrippal

On peut ainsi constater que la fréquence de cas attribuable à la vaccination est beaucoup plus faible que celle liée à l'infection grippale elle-même.

✓ Les leçons tirées

Comme tout médicament, un vaccin est évalué sur son rapport bénéfice/risques. Les données concernant le vaccin anti grippal et le SGB montrent qu'en protégeant de la grippe ce vaccin protège également de nombreux cas de SGB secondaires à la grippe. On peut donc conclure

que le bénéfice du vaccin est supérieur aux risques du vaccin en termes de SGB, aussi bien pour l'individu que collectivement.

✓ Les conséquences à long terme

Comme vaccination et infections sont deux situations immunostimulantes, lors de chaque campagne de vaccination contre la grippe, on surveille si le nombre de cas de SGB est plus fréquent chez les personnes vaccinées que chez celles qui ne le seront pas.

Le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques (SEP)

Le vaccin contre l'hépatite B a provoqué une controverse spécifique à la France, dans les années 1990, lors de la mise en place d'une grande campagne de vaccination.

La SEP est une maladie neurologique auto-immune et dégénérative qui touche actuellement environ 80 000 personnes en France (prévalence), avec 2 à 4 000 nouveaux cas par an (incidence). Elle atteint deux fois plus souvent les femmes que les hommes et se déclare majoritairement entre 20 et 40 ans.

✓ Le contexte

L'OMS recommanda en 1991 la vaccination contre l'hépatite B. Lancée en 1994, la campagne française de vaccination contre l'hépatite B devait concerner les nourrissons et les enfants âgés de 10 à 11 ans. En raison d'un discours alarmiste sur le risque de l'hépatite, provenant notamment des fabricants de vaccins, elle connut un grand succès et s'étendit aux adolescents et aux jeunes adultes.

✓ La chronologie des faits

Dès 1996, les premiers cas de SEP attribués à la vaccination furent signalés. Les associations anti-vaccinales se mobilisèrent les premières, puis d'autres associations avant une reprise des actions par l'association REVAHB (Réseau vaccin Hépatite B) créée en 1997 qui commença à collaborer avec l'Agence du Médicament.

En 1998, l'Agence du médicament ordonna les premières grandes études scientifiques visant à déterminer s'il existe un lien entre le vaccin et la sclérose en plaques. Le 1er octobre, le ministre de la santé Bernard Kouchner annonça la suspension de la vaccination au collège, mais le maintien de la recommandation chez les nourrissons.

En 2000 a eu lieu la première indemnisation de victimes malgré l'incertitude sur le lien de causalité entre le vaccin et la SEP. Il s'agissait de la vaccination d'un professionnel, dans le cadre de l'obligation vaccinale.

En septembre 2006, l'État a été condamné à payer une somme de 165 000 euros à Mireille M. en raison de la responsabilité du ministère de la Santé dans la vaccination obligatoire.

En 2009, le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) a été condamné à verser près de 400 000 euros à une femme atteinte de SEP à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B.

✓ L'enquête scientifique

Sur la modification du public cible : aucun système de surveillance n'existait à l'époque pour savoir si la campagne de vaccination se déroulait comme prévu à destination des cibles déterminées. En 2014, le professeur Bégaud rappelle : « *ce n'est que trois ans plus tard que l'on a noté que sur les 90 millions de doses utilisées, les deux tiers avaient été utilisés pour des adultes, et non pour des nourrissons et des enfants.* »¹. Sur le discours alarmiste des industries

¹ Citation de Bernard Bégaud dans *Libération* le 9 avril 2014 « En raison de dévoiements et de crises mal gérées, une défiance s'est installée ».

pharmaceutiques, il ajoute « *de fausses statistiques ont été données, par exemple sur le nombre de cancers du foie provoqués par le VHB* » pour amener les gens à se faire vacciner et à vacciner leurs enfants.

Sur la corrélation vaccin/SEP : s'appuyant sur de nombreuses études aux résultats semblant de prime abord contradictoires quant à la corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B et le déclenchement d'une SEP, le consensus actuel dans la communauté scientifique est à une absence de causalité.

Dans les autres pays où a été mis en place la vaccination contre l'hépatite B, comme le Royaume-Uni et l'Italie, l'indication d'âge a été respectée, il n'y a donc pas eu de vaccination massive d'adultes. Les SEP survenant habituellement entre 20 et 40 ans, il y eu peu de notification de SEP en lien avec cette vaccination.

✓ Les conséquences à long terme

On considère que cette crise a été la raison principale de la défiance envers les vaccins en France. Défiance qui s'est réactivée à l'occasion de la mise en place de la vaccination contre grippe pandémique à l'hiver 2009. Dans ce contexte, les nourrissons ont été très peu vaccinés contre le virus de l'hépatite B en France pendant les 15 années qui ont suivi l'affaire (de l'ordre de 30%).

✓ Conclusions

Si les différentes études effectuées ne mettent pas en évidence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition d'une SEP, on ne peut pas exclure définitivement que le vaccin précipite l'apparition d'une SEP sous-jacente.

Cet épisode illustre bien que si les dispositifs de recueil des données n'ont pas été mis en place en amont, l'existence ou l'absence d'un effet ne peut pas être démontrée de façon rétrospective. Nous verrons plus loin comment les plans de gestion des risques (PGR) répondent à cette problématique.

Cet exemple montre également l'importance de dissocier les aspects scientifiques et le champ juridique. Dans une décision juridique, le doute peut heureusement bénéficier à un individu sans que cette décision ne puisse être par la suite considérée comme une preuve scientifique de lien causal.

Le vaccin contre la Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) et l'autisme

✓ Les faits

En 1998 une étude britannique dirigée par le médecin Andrew Wakefield établit une corrélation entre le vaccin ROR, l'autisme et un syndrome gastro-intestinal. L'étude, bien que publiée dans la très prestigieuse revue médicale *The Lancet*, n'était menée que sur 12 enfants. En 2001, le même auteur affirma même que la vaccination ROR était « dangereuse ». Ces déclarations provoquèrent évidemment une grande inquiétude en Grande-Bretagne, mais l'affaire aura peu de retentissement en dehors du monde anglo-saxon.

✓ L'enquête

Une enquête fut lancée. Il s'avéra que la déontologie médicale avait été bafouée lors du travail sur les douze enfants et qu'une fraude massive était en jeu. Les données avaient été truquées, et des co-auteurs corrompus pour modifier les résultats. De plus, Wakefield avait de multiples conflits d'intérêt non déclarés. Le médecin cherchait, en effet, à vendre des « tests » de

dépistage par le biais d'une société qu'il avait créée... au nom de sa femme ! Surtout, aucune corrélation n'a pu être confirmée entre le vaccin ROR et l'autisme. La publication à l'origine de l'affaire fut d'abord partiellement retirée en 2004 (pour l'interprétation des résultats) puis totalement en 2010. M. Wakefield fut radié de l'ordre des médecins en 2010.

✓ Les conséquences à long terme

La conséquence la plus grave de l'affaire a concerné la couverture vaccinale du ROR et la perte de confiance générale dans la vaccination en Grande-Bretagne.

En effet, la rougeole a augmenté en fréquence, faisant de graves dégâts. La confiance des britanniques dans le vaccin ROR est passée de 60 à 40% à la suite de cette affaire. La couverture vaccinale ROR en Grande-Bretagne est passée de 92% en 1996 à 84% en 2002. La confiance dans le vaccin ROR a mis du temps à se rétablir (une confiance perdue brusquement ne se rétablit pas aussi rapidement), et la rougeole a mécaniquement ressurgi, avec des conséquences parfois graves.

Malgré la condamnation scientifique et professionnelle sans appel, les thèses de Wakefield resurgissent encore régulièrement chez les opposants à la vaccination.

Les sels d'aluminium utilisés comme adjuvant et les myofasciites à macrophages

✓ Les faits

La première description de la myofasciite à macrophages (MFM) remonte à 1993 par le Groupe Nerf-Muscle du Département de Pathologie de Hôpital Henri Mondor de Créteil, avec le Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association française contre les myopathies.

L'association E3M (Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages) fut créée en 2001 pour regrouper des malades qui considèrent que leur maladie résulte d'une vaccination. L'association revendique la prise en compte de leur pathologie et demande également, dans l'intérêt général, la disparition de l'aluminium comme adjuvant dans les vaccins.



Encart n°13 – La myofasciite à macrophages

La myofasciite à macrophages est décrite pour la première fois dans la revue internationale de médecine The Lancet en 1998, sur 18 cas remontant jusqu'en 1993 .

D'une part, des lésions histologiques sont décrites au site d'injection (muscle deltoïde) des vaccins : infiltration par des macrophages contenant des cristaux d'hydroxyde d'aluminium, lésions microscopiques qui perdurent jusqu'à 8 ans après l'injection. La causalité entre la vaccination et cette accumulation d'aluminium est reconnue par tous.

D'autre part, une nouvelle entité clinique, principalement neurologique, caractérisée par une fatigue intense, des troubles neuromusculaires et des perturbations cognitives a été décrite. La maladie touche principalement l'adulte, mais plusieurs cas ont également été décrits chez de jeunes enfants.

Le lien entre injection d'un vaccin comportant un sel d'aluminium et les lésions histologiques décrites est largement accepté, par contre la corrélation (et éventuellement le lien de

causalité) entre lésions histologiques et manifestations cliniques reste encore actuellement débattue.

✓ L'enquête : des éléments contradictoires

Des nombreuses études ont été menées pour tenter d'établir une corrélation entre l'entité clinique et l'administration de vaccin à l'aluminium mais leurs résultats ne sont pas concluants. En 2004, l'OMS reconnut la présence d'une « nécrose musculaire microscopique » autour des inclusions d'aluminium.

Cette même année, le conseil scientifique de l'Agence Française du médicament reconnut la relation de cause à effet entre l'injection de vaccin comportant des sels d'aluminium et l'observation de lésions histologique... sans confirmer le lien entre ces lésions et les signes cliniques.

En mars 2012, le Groupe d'études sur la vaccination de l'Assemblée Nationale française recommanda un moratoire sur les adjuvants à base d'aluminium en vertu du principe de précaution. Il recommanda également d'indiquer sur les emballages de médicaments la présence d'aluminium et encouragea la recherche de nouveaux adjuvants pour remplacer les sels d'aluminium.

En juin de la même année, l'Académie de Médecine exprima son opposition au moratoire, arguant qu' « aucune preuve de toxicité neurologique » n'a été apportée pour l'aluminium, alors que « le risque de résurgence de maladies » est lui bien réel.

En parallèle, l'OMS a maintenu l'usage des adjuvants contenant de l'aluminium dans la production des vaccins.

Ce dossier reste donc à ce jour ouvert.

Controverse autour de la vaccination contre la grippe A(H1N1) de l'hiver 2009-10

✓ Le contexte

Durant l'hiver 2009-2010, la menace d'une épidémie due au virus H1N1, observée dans d'autres pays avec mortalité de jeunes et des femmes enceintes, s'ajouta à la grippe saisonnière commune majoritairement A/H3N2.

L'épidémie attendue en Occident était due à un nouveau virus de la famille de la grippe A et de sous-type H1N1. La souche « A/California/04/2009 H1N1 » de son nom complet possède une structure réassortie originale comprenant trois parties, l'une porcine, la deuxième aviaire, et la troisième humaine.

Cette grippe présentait des caractéristiques proches de la grippe saisonnière (taux de complication, symptômes) mais aussi une surmortalité chez les femmes enceintes et une plus grande contagiosité chez les jeunes.

✓ Les faits

L'épidémie de grippe de 2009 a été qualifiée de pandémie par l'OMS dès le mois de juin. Le premier débat a concerné la gravité de cette grippe : s'agissait-il d'un réel danger exceptionnel ou d'une banale grippe hivernale ? Comme toutes mutations, celles des virus de la grippe sont imprévisibles, il était donc difficile de prédire sa gravité et l'OMS fit l'hypothèse du pire. Il lui fut d'ailleurs reproché d'avoir surestimé le risque.

Un vaccin, différent de celui de la grippe saisonnière habituelle, a été mis au point contre ce nouveau virus. Il fallait donc administrer les deux vaccins contre deux gripes différentes à l'automne 2009.

La France avait pour objectif de couvrir au moins 75 % de sa population avec deux doses du vaccin contre le H1N1 et a donc acheté une très grande quantité de vaccins. Finalement, la couverture vaccinale H1N1 ne dépassa pas 7,9% en population générale² alors qu'elle atteint environ 50% pour des gripes saisonnières habituelles. Lors de cette même campagne de vaccination, des pays ou provinces comme la Suède, le Québec et certains États américains ont réussi à vacciner plus de la moitié de leur population adulte.

Le résultat faible de la France peut s'expliquer par la conjonction de plusieurs causes, la controverse qui éclata étant à la fois scientifique, sanitaire et médiatique.

✓ La controverse scientifique et sanitaire

Le danger représenté par cette souche étant controversé, la stratégie de vaccination de masse fut critiquée, sans doute parce qu'insuffisamment expliquée.

La rapidité avec laquelle le vaccin était produit sema le doute dans les esprits : pouvait-on assurer la sécurité d'un vaccin et procéder à tous les tests de qualité dans des délais aussi courts ? Les premiers effets secondaires imputables ou non étaient attendus et furent extrêmement médiatisés, majorant le climat de méfiance vis-à-vis du vaccin.

L'adjuvant AS03 à base de squalène fut aussi l'objet de critiques et accusé de provoquer des maladies auto-immunes. La production d'une version du vaccin ne contenant aucun adjuvant, notamment pour vacciner des personnes immunologiquement plus vulnérables telles que les femmes enceintes, les très jeunes enfants ou les personnes immunodéprimées, est venue nourrir les critiques portant sur l'adjuvant et le vaccin le contenant.

L'efficacité du Tamiflu® fut également mise en cause dans la prévention et le traitement de la grippe, et mal défendue par l'industriel et les pouvoirs publics en l'absence de données expérimentales publiées, notamment par les laboratoires pharmaceutique³. On sait aujourd'hui que son efficacité est limitée, et que son usage massif peut provoquer le développement de résistances chez le virus.

✓ La controverse médiatique : en fait-on trop ?

Le Ministère de la santé fut critiqué pour avoir réalisé des stocks très importants de masques de protection, d'antiviraux et de vaccins. La campagne de vaccination de masse de la population fut organisée sous l'autorité du Ministère de l'intérieur, en écartant les médecins généralistes dans l'incompréhension générale. Enfin, les plans de gestion de crise et de continuité d'activité dans les entreprises furent jugés excessifs et trop contraignants pour un risque encore non vérifié.

Des cas de narcolepsie (sommolence excessive) ont été causés par les vaccins contre la grippe H1N1. Après les premiers cas signalés en Finlande et en Suède en 2010, les autorités de santé européennes ont réévalué le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des vaccins contre la grippe A(H1N1). Plusieurs études ont été menées dans ce cadre, et il est aujourd'hui établi qu'il a existé une augmentation du risque de narcolepsie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

²Couvertures vaccinales comprise entre 7,6 % et 20,7 % selon les classes d'âge

³ <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7303>

Ce risque doit désormais être pris en compte si ce vaccin devait être utilisé dans le cadre d'une future pandémie grippale⁴.

Enfin, le déjà controversé Thiomersal fut utilisé comme conservateur car il s'agissait de flacons multi doses.

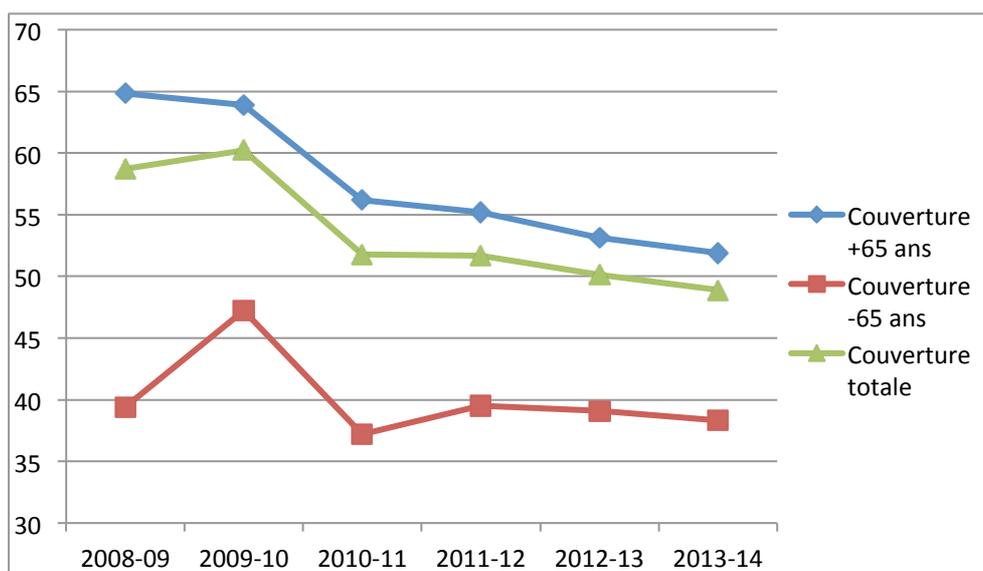
✓ Bilan

Le fait que l'épidémie de grippe H1N1 ne fut pas aussi grave en France que redouté dans les pires scénarios, et ce, malgré une faible couverture vaccinale dans la population globale (7,9%) contre cette souche sembla donner raison aux sceptiques de la campagne, amplifiant encore la méfiance générale.

Pourquoi la vaccination contre la grippe H1N1 a-t-elle provoqué une telle crise en France ? On a assisté à une cacophonie des discours d'experts dans la presse où des médecins, des praticiens hospitaliers, des infirmiers et des personnalités politiques ont pris des positions contradictoires ajoutant à la confusion générale sur cette souche. Certains ont estimé que des personnalités politiques avaient des conflits d'intérêt avec des industriels, ce qui les aurait poussés à faire des commandes trop importantes de vaccins, injustifiées par le niveau de risque.

De plus, la confiance générale dans la vaccination s'amointrissant, les taux de couverture d'autres vaccins ont également baissé.

Si la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière « classique » n'a pas été immédiatement affectée par la défiance, elle est aujourd'hui jugée insuffisante à cause d'une baisse continue.



Évolution de la couverture vaccinale (en % des populations) contre la grippe saisonnière en France, au fil des hivers (Source InVS-CNAM-TS).

La recommandation, qui est loin d'être atteinte est de 75% de couverture dans les populations cibles (les plus de 65 ans, les personnes atteintes de certaines ALD (asthme et autres affections respiratoires) et depuis 2012, les femmes enceintes et les personnes avec un IMC supérieur à 40kg/m². Chez les plus de 65 ans, on est passé d'environ 65% de couverture en 2008 à 50% en 2013, tandis qu'en population totale, cette couverture a baissé de 58% à 50% sur la même période.

⁴ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-pandemiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Mise-a-jour-de-l-information-sur-les-dernieres-donnees-scientifiques-Point-d-information>

- ✓ Les conséquences de la grippe de 2009 sur la vaccination

Après 2009, on observe une diminution importante du pourcentage de personnes se déclarant plutôt favorables et très favorables à la vaccination : de 90% en 2000 et 2005, elle passe à 60% en 2010.

La vaccination contre les papillomavirus humain (HPV)

- ✓ Le contexte

En France, il y a près de 3 000 cas de cancer du col en par an (2 810 en 2011, 3 028 en 2012), dont environ un tiers sont mortels. Ce cancer représente la 11e cause de cancer chez la femme en France. Ce cancer est pourtant la 1ère cause de mortalité par cancer dans de nombreux pays du tiers monde. Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection par des virus HPV, à transmission sexuelle. Le dépistage du cancer du col utérin par la pratique du frottis est très efficace et il a entraîné en France une baisse importante de l'incidence et de la mortalité pour ce cancer, alors même qu'il n'est pas organisé de façon systématique comme dans certains pays, et comme le réclament certains épidémiologistes.

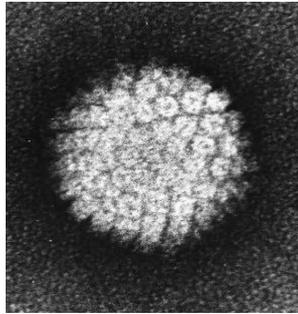


Image par microscopie électronique de virus HPV

(Source: Laboratory of Tumor Virus Biology - NIH-Visuals Online# AV-8610-3067)

Le vaccin contre les papillomavirus humain (HPV) présente plusieurs nouveautés. C'est un des vaccins dont le développement est le plus récent, produit selon une méthode de protéines recombinantes basée sur le génie génétique. Des protéines de la capsidie des virus sont produites in vitro et s'assemblent spontanément en pseudo-particules virales (VLP) sans génomes, capables d'induire une très forte réponse humorale mais pas d'immunité cellulaire.

- ✓ De nouveaux vaccins...d'un nouveau type

Les HPV sont une grande famille de virus, il en existe plus de 120 génotypes différents ; une quinzaine d'entre eux sont responsables de cancers du col de l'utérus (génotypes dits oncogènes). Les deux vaccins qui ont été développés (Cervarix® par GSK et Gardasil® par Merck) sont dirigés contre les génotypes 16 et 18, responsables à eux seuls de 70% des cancers du col. Le Gardasil® protège également contre les génotypes 6 et 11, responsables de 90% des verrues génitales chez les hommes comme chez les femmes. Tous ces HPV sont à transmission sexuelle.

Ces vaccins ciblent une nouvelle population : des jeunes filles. En effet, selon le calendrier vaccinal français de 2013, la première injection est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, avec un "rattrapage"⁵ jusqu'à 19 ans révolus.

⁵ Vaccination de jeunes filles ayant déjà dépassé l'âge recommandé de la vaccination lors de sa mise en place

Les Autorisations de Mise sur le Marché ont été obtenues en Europe à la fin 2006 pour le Gardasil® et en 2007 pour le Cervarix®. La recommandation vaccinale française ne concerne que les filles, alors que les garçons sont porteurs et transmetteurs, et également la cible des types 6 et 11.

✓ Des vaccins critiqués

Les deux vaccins contre les HPV ont été l'objet de nombreuses critiques que l'on peut classer en plusieurs catégories.

D'abord, ces vaccins ne sont dirigés que contre deux génotypes qui, s'ils représentent 70% des causes de cancer, ne couvrent pas l'ensemble des génotypes oncogènes. D'autre part, ce sont des vaccins très coûteux : environ 120 euros pour chacune des 3 doses nécessaires pour une vaccination complète, remboursés à 65% par la sécurité sociale. Enfin, les campagnes de promotion menées par les producteurs de vaccins avant leur remboursement (2006-2008) ont, par leur ton et leur ampleur, suscité plus de réticence que de confiance dans ces vaccins.

✓ Critiques de l'intérêt de santé publique des vaccins contre les HPV

Un problème important qui a été soulevé est celui de la coexistence de la vaccination avec le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis. Le vaccin n'offrant pas une protection absolue contre le risque de cancer (génotypes non ciblés, durée encore inconnue de l'immunité), il ne dispense pas du frottis. On donc peut se demander si le vaccin ne pourrait pas, en donnant un sentiment excessif de protection aux personnes vaccinées, restreindre la pratique des frottis et retarder ainsi le diagnostic de certains cancers.

La durée de l'immunité conférée par les vaccins n'est en effet pas encore établie. Ceux-ci ont été mis sur le marché après 5 années de suivi des essais cliniques, avec comme critère la prévention d'infection à HPV, et pas l'absence de cancer, dont l'éventuelle survenue peut intervenir jusqu'à 20 ans après la première infection.

1.4. Conclusion provisoire : un schéma qu'on retrouve dans certaines controverses vues précédemment

À partir des controverses étudiées précédemment, hormis les deux premiers accidents bien réels, on peut essayer de dégager un schéma un peu général sur la logique d'enchaînement des étapes.

Dans un climat de suspicion plus ou moins installé, des événements de santé comme des cas de maladies auto-immunes succédant à une vaccination sont rapportés.

A ce stade seule une succession temporelle existe, mais elle peut être interprétée comme une corrélation, puis comme une relation de causalité alors que cette dernière nécessite la vérification de nombreux aspects, et notamment la plausibilité biologique. Ce passage, qui n'a pas été scientifiquement justifié peut être favorisé par l'alarmisme de la presse, l'activisme de certains lobbys, le tout amplifié sur Internet.

En l'absence de preuve de causalité, le simple fait de parler d' « effets secondaires » relève d'un manque de rigueur, d'une erreur de raisonnement.

Ces soi-disant « effets secondaires » vont contribuer à alourdir le climat de suspicion, facilitant l'apparition d'une nouvelle crise de confiance.

Et les effets délétères, comme la baisse des couvertures vaccinales, peuvent durer longtemps, au-delà même de la clôture de la controverse.

[2. OPPOSITIONS A LA VACCINATION]

2.1. Un peu d'histoire

L'histoire des oppositions à la vaccination est intimement liée à l'histoire des vaccinations elle-même... voire la précède: il existait déjà une opposition religieuse à la variolisation. Il faut noter que les polémiques sur la variole ont duré très longtemps, et que leur intensité est sans commune mesure avec ce qui a suivi : révoltes sociales massives, émeutes,...

Les premières oppositions organisées découlent des obligations qui ont été mises en place dès la moitié du 19^e siècle.

Le cas de la Grande-Bretagne est intéressant à étudier car c'est un pays précurseur en santé publique. Un ensemble de lois britanniques, les « Vaccination Acts », recommanda la vaccination de tous les nouveau-nés, puis rendit cette vaccination obligatoire en 1853. Les peines encourues en cas de désobéissance étaient lourdes, allant jusqu'à la prison en cas de non-paiement de l'amende. Cette politique provoqua une vive réaction dans le pays, et des révoltes dans certaines villes. Le principal argument des opposants était la liberté individuelle que ces lois venaient violer. Peu à peu les lois sur la vaccination obligatoire furent moins sévères, jusqu'à l'adoption d'une clause de conscience en 1898 permettant aux parents de ne pas faire vacciner leur enfant si l'utilité ou la sécurité des vaccins ne les convainquait pas.

Une autre révolte importante contre les vaccinations obligatoires est restée dans l'histoire : celle de Rio de Janeiro en 1904. Dans le cadre d'un programme plus large d'assainissement des quartiers pauvres, incluant des déplacements de population, la vaccination contre la variole fut rendue obligatoire et provoqua plusieurs jours d'émeutes, causant blessés, morts et dégâts matériels.

2.2. Analyse des arguments des opposants actuels à la vaccination

Les arguments mis en avant par les opposants à la vaccination sont de différentes natures. En voici une typologie.

Arguments liés à « l'ordre naturel des choses »

Dans une sorte de continuité avec les oppositions religieuses à la variolisation, les vaccins sont dénoncés comme contrevenant à une forme d'ordre naturel ou divin auquel il ne conviendrait pas de s'opposer. Ce ne sont pas les arguments qu'on rencontre le plus souvent en France.

Quelques exemples d'affirmations qui relèvent de ces arguments :

- « *La vaccination va contre l'ordre divin* »

S'opposer à une maladie envoyée par Dieu n'est pas acceptable

- « *Le vaccin n'est pas naturel* »

La maladie est naturelle et donc préférable à l'injection d'un produit fabriqué par l'homme.

- « *La maladie, c'est ce qu'il y a de mieux pour vacciner* »

Il est vrai que la plupart des maladies infantiles sont immunisantes, c'est-à-dire qu'une fois qu'on les a eues, on est protégé contre toute nouvelle contamination par le même agent... à condition d'avoir survécu à l'infection sans trop de séquelles !

- « *Il existe des alternatives plus sûres* »

C'est un appel aux médecines parallèles qui refusent parfois les vaccins au profit de traitements alternatifs, sans qu'ils n'aient fait la preuve d'une quelconque efficacité.

Opposition entre intérêt individuel et intérêt collectif

Certains opposent l'intérêt individuel et l'intérêt collectif, et considèrent que leur intérêt propre prime sur celui du groupe. En effet, nous avons vu que pour certains vaccins, la protection individuelle pouvait parfois conférer une « immunité de groupe », et ainsi que l'on pouvait être protégé par le groupe sans avoir été vacciné soi-même.

On peut alors considérer qu'il est inutile de prendre le risque soi-même : les autres le feront pour nous et nous protégeront. Cet argument est utilisé par certains pour refuser la vaccination, mais on voit facilement qu'il ne peut être utilisé que par une très petite minorité, et est donc non seulement injuste mais inopérant à l'échelle d'une population. Puisque cette couverture vaccinale nécessite qu'une partie importante de la population soit vaccinée, qui doit prendre le risque pour protéger la communauté ?

Cette opposition entre l'individu et le collectif est fondamentale pour les libertariens . Le libertarianisme est une philosophie politique surtout exprimée aux Etats-Unis qui considère que la liberté individuelle est un droit naturel inaliénable. Pour certains libertariens, la liberté vaccinale est donc une liberté individuelle qu'il faut défendre face aux obligations et le gouvernement n'a pas le droit de forcer les individus à se faire vacciner, même dans l'intérêt collectif.

Ce type d'attitudes explique en partie l'absence d'obligations vaccinales à proprement parler aux États-Unis. La politique du « *no shots, no school* » permet depuis 1981 aux écoles de refuser les enfants non vaccinés. Une façon d'inciter les gens à vacciner leurs enfants sans pourtant les y obliger formellement. Cependant, des exemptions dites « philosophiques » sont permises dans 21 États des États-Unis. L'American Medical Association s'oppose cependant à la possibilité de refuser les vaccins pour des motifs religieux ou de conviction, en raison de l'affaiblissement de l'immunité de groupe. Une autre initiative va dans ce sens : les médecins qui refusent d'accueillir les enfants non vaccinés. En effet, la salle d'attente des médecins peut être un redoutable lieu de transmission des infections, et le médecin a le droit voire le devoir d'éviter que le lieu d'accueil de ses patients ne devienne un foyer d'infections transmissibles.

Perte de confiance dans les autorités de santé

Les accidents sanitaires qui ont marqué l'histoire de la vaccination, mais aussi d'autres champs de la santé (sang contaminé, hormone de croissance, dioxine, etc.), ont pu éroder la confiance du public dans les autorités de santé. D'autant que les institutions ont toujours semblé vouloir protéger leur image en niant d'abord les fautes qu'elles auraient pu commettre, aggravant ainsi leur crédibilité sur le moyen et long terme.

Des historiens, comme Dominique Pestre⁶, replacent cette méfiance dans le cadre plus large des critiques « *vis-à-vis des régulations (des produits techno-scientifiques et des risques industriels) ; vis-à-vis des attitudes systématiquement technophiles (tout ce que la science peut faire doit advenir) ; vis-à-vis des valeurs que portent, et des effets sociaux qu'induisent ces changements techno-industriels* ». Ce n'est donc pas une attitude « anti science » comme on peut le lire parfois.

Méfiance envers l'industrie pharmaceutique

⁶ Dominique Pestre dans l'ouvrage collectif *L'autre campagne*, Éditions La Découverte, 2007

Les raisons de la méfiance envers les entreprises pharmaceutiques sont nombreuses, et viennent s'ajouter aux oppositions spécifiques contre les vaccinations. Les industriels sont perçus comme intéressés principalement par le profit, et donc capables de prendre des risques concernant la santé des usagers, et comme peu enclins à faire des efforts sur les prix même pour des maladies communes dans les pays démunis ou pour des populations pauvres dans les pays riches. Compte tenu des sommes en jeu, ils peuvent être soupçonnés d'utiliser leur pouvoir économique et d'influence pour corrompre les chercheurs, voire d'exercer des pressions sur les autorités de santé nationales et internationales.

Remise en cause du rapport bénéfices/risques par les opposants

Une autre façon de s'opposer aux vaccins consiste à remettre en cause le rapport favorable bénéfices/risques que ceux-ci présentent — soit en diminuant l'importance des bénéfices, soit en augmentant celle des risques.

Relativiser le bénéfice : les progrès attribuables aux vaccins sont niés et/ou attribués à d'autres facteurs (hygiène, nutrition ou quarantaines par exemple, pour expliquer la diminution des épidémies infectieuses au 20^e siècle). Relativiser les bénéfices des vaccins se fait aussi en niant la gravité des maladies infantiles et de leurs complications.

Exagérer les risques des vaccins, en insistant sur les accidents passés et sur les risques inhérents à toute pratique médicale.

Un paradoxe : « Les vaccins victimes de leur propre succès ». Au fur et à mesure de la diffusion des vaccins, les maladies infectieuses contre lesquelles ils étaient dirigés ont reculé au cours du 20^e siècle, faisant peu à peu « oublier » dans la mémoire collective le lourd tribut que l'humanité leur payait, et rendant plus visibles leurs rares effets secondaires. Alors que tant qu'une maladie n'est pas éradiquée, quelques cas même peu visibles peuvent être responsable d'une recrudescence voire d'une épidémie en l'absence de couverture vaccinale efficace. Ainsi, même en l'absence d'argumentation partisane, le succès des vaccins tend à fausser la perception du rapport bénéfices/risques en effaçant les bénéfices et en soulignant les risques.

2.3. Perception des risques et sécurité des vaccins

Le risque vaccinal cumule toutes les caractéristiques du risque non accepté :

- Le caractère effrayant de la menace (les maladies auto-immunes sont des maladies sévères)
- Le caractère involontaire de l'exposition (on doit subir le risque non consenti d'une vaccination obligatoire, alors qu'on peut accepter ceux de sports extrêmes ou d'autres conduites à risque).
- le cadre du risque : La médecine s'inscrit dans un contexte de sécurité et de santé, où les effets indésirables sont mal acceptés.
- Le caractère inconnu du risque pris (avec par exemple des maladies inconnues jusque-là comme la myofasciite à macrophages)

Il faut également savoir qu'il y a une différence entre le risque calculé par l'ingénieur ou le politique et le niveau perçu par les individus. C'est le risque perçu individuellement qui détermine la décision de se faire vacciner ou pas. De plus, le risque est « personnalisé » : on sera davantage sensible au témoignage de patients touchés par une maladie grave soupçonnée d'être un effet secondaire qu'à des preuves scientifiques perçues comme impersonnelles.

De plus, contrairement aux autres médicaments, on utilise le vaccin alors qu'on est en bonne santé, ce qui rend la perspective d'effets indésirables encore moins acceptable.

Enfin, le fait que des constituants considérés comme accessoires, comme les adjuvants ou les conservateurs, puissent entraîner des effets indésirables est particulièrement mal accepté.

[3. REPONSES DU SYSTEME DE SANTE]

3.1. La pharmacovigilance, système de surveillance passive

A la suite du retrait mondial du thalidomide en 1961 ont été mises en place les premières mesures de pharmacovigilance au niveau mondial, sous l'impulsion de l'OMS.

Le thalidomide est un médicament qui, utilisé entre 1953 et 1961 comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes, a provoqué de graves malformations congénitales, donnant lieu à un scandale sanitaire aggravé par la lenteur de sa gestion.

En France, la pharmacovigilance a été mise en place en 1975. Définie dans les articles R. 5121-150 à 153 du Code de la santé publique, elle « a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ». Les vaccins, « médicaments immunologiques » sont concernés par la pharmacovigilance comme tous les autres médicaments.



Schéma de l'organisation de la pharmacovigilance française

Comme on peut le voir sur cette figure, les professionnels de santé (médecins, dentistes, pharmaciens, sages-femmes, etc.) sont à la base du dispositif puisqu'ils ont l'obligation de notifier les effets indésirables graves et inattendus qu'ils peuvent être amenés à constater, à l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance où se font le recueil et l'évaluation des informations de façon décentralisée. Les laboratoires pharmaceutiques ont également pour obligation de participer au dispositif.

Ces données sont ensuite rassemblées au niveau du Comité technique de Pharmacovigilance et une enquête est menée pour chaque cas notifié. Les analyses du comité technique sont transmises à la Commission nationale de Pharmacovigilance, au sein de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, l'ancienne AFSSAPS), qui rédige une

proposition d'avis, charge à l'ANSM d'agir ou non. L'Agence française du médicament travaille en étroite collaboration avec l'Agence Européenne du médicament (EMA) dans le cadre de ce dispositif. Les ordres du jour et les comptes rendus des réunions de ces comités sont consultables en ligne sur les sites des agences concernées.

Le système dépend toutefois fortement des déclarations, avec le risque inhérent de la sous-notification. C'est pour répondre à ce risque qu'ont été mis en place des dispositifs spécifiques (« actifs ») pour certains nouveaux médicaments ou quand les indications d'un ancien médicament sont élargies. Il s'agit des Plans de gestion des risques.

3.2. Plans de gestion des risques (PGR)

Le retrait du marché, pour cause d'effets secondaires, de médicaments contenant de la cécivastatine⁷ en 2001 (« affaire Bayer »), puis du Vioxx® (rofécoxib) en 2004 après des années d'utilisation ont justifié la création de ces dispositifs de surveillance active. Les PGR ont été mis en place au niveau européen en 2006, en application d'une directive de 2004. L'ANSM a créé un département spécialisé dès 2005.

Les PGR sont mis en place pour :

- Identifier les risques que les études cliniques ne permettent pas d'analyser et de décrire. En effet, même si les essais cliniques sont parfois menés sur des dizaines de milliers de personnes, ils ne permettent pas toujours de repérer des événements dont la fréquence est trop faible ;
- Solliciter des notifications de façon active, et non plus les « attendre » ;
- Mettre en place les mesures nécessaires : communication, suspension de l'AMM, retrait le cas échéant ;

Un PGR détaillé est désormais exigé du producteur d'un médicament dans le cadre de la demande d'AMM. Ce document doit énumérer tous les risques potentiels du produit et proposer un dispositif pour les évaluer. Les médicaments génériques sont également concernés.

La mise en place d'un PGR ne signe pas l'existence d'un danger avéré. C'est un moyen supplémentaire de détection précoce d'un risque potentiel.

Analyse d'un PGR particulier : cas des vaccins contre les HPV

Dans un PGR, l'entreprise pharmaceutique commence par identifier les incertitudes qui peuvent subsister au moment de la mise sur le marché, et pour chacun, met en place une méthode de recueil des informations qui devront permettre de lever chaque incertitude.

La prévalence des maladies auto-immunes (MAI), plus élevée chez les femmes jeunes, justifie la mise en place de cohortes spécifiques pour étudier les MAI. Il s'agit d'un dispositif « attendu-observé », qui vise à comparer la prévalence attendue et la prévalence observée lors de l'étude. Une difficulté réside dans l'estimation des taux de bases des MAI dans la population ciblée qui constitueront les « prévalence attendues » confrontées aux observations recueillies lors de l'utilisation du médicament. Pour ceci on prend en compte toutes les estimations connues, en se basant parfois sur des estimations effectuées dans différents pays, pour en extrapoler des hypothèses basses et hautes.

⁷ Molécule de la famille des statines utilisés pour réduire le taux de cholestérol dans le sang

Dans le cas des vaccins contre les HPV, la France a mis en place une étude spécifique pour surveiller 8 MAI⁸ ; cette démarche a ensuite été intégrée au PGR européen.

Dans le cas du HPV, il s'agissait des points de vigilance suivants :

- Utilisation hors indication : femmes enceintes, femmes en dehors des âges ciblés
- Adaptation du virus au vaccin : surveiller si l'utilisation de vaccins ciblant certains types d'HPV n'entraîne pas leur remplacement par d'autres types non ciblés
- Efficacité de la protection à long terme
- Effets indésirables non attendus
- Maladies auto-immunes

Pour étudier les incertitudes ci-dessus, les outils suivants ont été sélectionnés voire mis en place :

- Registres de cancer
- Cohortes de jeunes femmes
- Suivi de femmes enceintes
- Cohorte de jeunes femmes atteintes d'affections de longue durée (ALD) mise en place par la CNAM-TS

PGR pour le Gardasil® : quelques résultats intermédiaires

Le PGR du Gardasil® a été mis en place en 2006, peu après la mise sur le marché des deux vaccins contre les HPV. D'après les résultats non définitifs publiés en décembre 2013 :

- 5,2 millions de doses ont été distribuées en France
- Les recommandations de cible (âge des vaccinations) ont été respectées dans 9 cas sur 10
- Aucun effet n'est à signaler chez les 92 femmes pour lesquelles il s'est avéré qu'elles étaient enceintes au moment de la vaccination.
- 435 événements indésirables graves ont été signalés, dont 135 maladies auto-immunes incluant 15 SEP (environ 1 SEP/100 000 femmes vaccinées)
- Pas de différence significative de l'incidence de 8 MAI surveillées entre les 1 083 978 jeunes femmes vaccinées et les 4 660 575 jeunes femmes non vaccinées

Les résultats du PGR ont amené à inclure deux effets secondaires bénins dans les notices du médicament : de légers saignements et des ecchymoses (purpura idiopathiques).

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles en décembre 2013, l'ANSM a conclu que le rapport bénéfices/risques du vaccin Gardasil® restait favorable.

3.3. Ecouter, tenir compte

Divers outils sont mis en place par les pouvoirs publics pour être davantage à l'écoute des populations. Depuis juin 2011, les patients peuvent directement signaler les effets indésirables des médicaments à l'ANSM à l'aide d'un formulaire. Cette mesure fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM en collaboration avec les associations de patients.

⁸ Il s'agit de : diabète de type 1, sclérose en plaques, autres affections démyélinisantes centrales, polyarthrite rhumatoïde séropositive, autres polyarthrites, polyarthrite juvénile, lupus érythémateux systémique, dermatomyosite.

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.
Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p>Personne ayant présenté l'événement indésirable</p> <p>Nom _____ Prénom _____</p>	<p>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</p> <p>Nom _____ Prénom _____</p>	<p>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</p> <p>Nom _____</p>
---	--	--

Extrait du formulaire CERFA permettant la déclaration par les patients d'événements indésirables liés aux médicaments

<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/%28offset%29/0>

Des études ont montré la complémentarité de la notification directe par les patients et par les professionnels de santé. En effet, les médecins ont tendance à se limiter aux effets graves, inversement ils identifient des effets indésirables que les patients ne signalent pas spontanément, grâce à un questionnement du patient.

De plus, les enquêtes « Baromètre santé⁹ », permettent de tenir compte des perceptions, comportements de santé et attentes des Français. Parmi les thèmes de santé abordés se retrouvent les pratiques vaccinales.

Enfin, les associations de patients participent à des instances tant au niveau national qu'europpéen. Avec la Loi du 29 décembre 2011 et la création de la nouvelle Agence du médicament, l'importance du rôle des associations dans le système de santé français est réaffirmée. Les associations agréées de patients peuvent saisir l'ANSM pour instruire un dossier de RTU (recommandations temporaires d'utilisation) permettant l'usage sécurisé d'un médicament en dehors des indications de l'AMM, notamment dans le cas de maladies rares. Ces associations agréées sont également représentées au conseil d'administration et dans les quatre commissions de l'Agence.

3.4. Conclusion et perspectives

La vaccination telle qu'on la connaît aujourd'hui est le fruit d'une longue histoire riche d'espoirs mais également émaillée d'accidents et de controverses.

Riche d'espoirs, à l'image de la vaccination du jeune Joseph Meister en 1885 ou de l'éradication de la variole en 1980 après une campagne mondiale de vaccination. La vaccination a contribué à prolonger l'espérance de vie tant dans les pays du Nord que ceux du Sud.

Les accidents qui ont accompagnés les débuts de l'industrialisation des méthodes microbiologiques de production ont conduit à élaborer l'ensemble des procédures technico-réglementaires encore en vigueur pour le contrôle de sécurité de ces médicaments

⁹ <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/index.asp>

Les vaccins protègent à la fois l'individu et la collectivité. Ces singularités lui confèrent une place particulière en santé publique. Le bénéfice collectif a conduit les autorités de divers pays à mettre en place des politiques d'obligation vaccinales qui ont à leur tour suscité des oppositions d'abord contre la contrainte, puis plus généralement contre la vaccination.

La protection vaccinale a bouleversé le cours des épidémies qui tuaient certains mais en immunisaient d'autres. Cette remise en cause d'un ordre « naturel » des choses a également suscité des oppositions exprimées en termes religieux ou naturalistes.

La découverte d'agents antiinfectieux, antiseptiques, antibiotiques puis antiviraux a pu, un temps, donner l'illusion que les maladies infectieuses relevaient du passé. La multiplication des résistances microbiennes et l'émergence de nouvelles maladies infectieuses montre au contraire que ces maladies constituent toujours un réel danger. A ce titre la vaccination constitue une arme qui ne peut être écartée.

La protection personnelle concerne chaque individu mais la protection collective nécessite qu'une large partie de la population soit vaccinée. La meilleure acceptation de ce mode de protection nécessite sans doute une plus grande transparence de l'information, y compris sur d'éventuels effets indésirables, et une évolution où la pédagogie prenne le pas sur des obligations mal acceptées et d'une efficacité parfois illusoire.

POUR ALLER PLUS LOIN ... QUELQUES CONSEILS DE LECTURE

[1. ARTICLES & REVUES]

Actualité et dossier en santé publique (adsp) n°71, juin 2010

Dossier « les vaccinations » (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>)

Médecine & Sciences :

- T. Hanslik et P-Y Boëlle, « L'évaluation du rapport risque/ bénéfice des stratégies de vaccination », Med Sci (Paris) 23 (4) 391-398 (2007)
- N. Guiso, « Impact de la vaccination sur l'épidémiologie des maladies infectieuses : exemple de la coqueluche », Med Sci (Paris) 23 (4) 399-403 (2007)
- D. Lévy-Bruhl, « Bases des Recommandations vaccinales », Med Sci (Paris) 23 (4) 404-408 (2007)
- D. Floret « Les résistances à la vaccination », Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 1087-1093
- F. Anjuère et C. Czerkinsky, « Immunité muqueuse et vaccination », Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 371-378
- O. Launay et O. Lortholary, « Vaccination préventive et approches innovantes », Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 339-341
- F. Denis, S. Alain et M.-C. Ploy, « Nouvelles voies d'administration : vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse », Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 379-385

En anglais :

Numéro spécial de « Understanding Modern Vaccines : Perspectives in Vaccinology »

2011, Volume 1/ Issue 1/ 1-24

- Chapitre 1 : Vaccine evolution
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000027>)
- Chapitre 2 : Vaccine immunology
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000039>)
- Chapitre 3 : Vaccine antigens
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000040>)
- Chapitre 4 : Vaccine adjuvants
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000052>)
- Chapitre 5 : Vaccine development
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000064>)
- Chapitre 6 : Vaccine of the future
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210762211000076>)

[2. LIVRES]

- J.-F. Saluzzo, « La saga des vaccins contre les virus », Collection : Regards, Edition Belin, 2011
- Anne-Marie Moulin (dir.), « L'aventure de la vaccination », Paris, Edition Fayard, 1996

[3. SITES INTERNET RECOMMANDES]

- Site officiel du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.
<http://www.sante.gouv.fr/>
- Le point sur les vaccinations par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=1>

- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/index.asp>
avec de nombreux documents pédagogiques à télécharger
- Le site de l'OMS (multilingue) : <http://www.who.int/>
Dossier sur la vaccination : <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
- Missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/>
- Site officiel de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :
<http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins>
Notamment une rubrique pour déclarer en direct un effet indésirable lié à un médicament :
<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/>
- Site officiel de la HAS (autorité publique indépendante qui a pour but de contribuer à la régulation du système de santé par la qualité) :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012

Autres informations :

- Institut Pasteur : <http://www.pasteur.fr/fr/sante/>
- Infovac (<http://www.infovac.fr/>): Ligne directe d'information et de consultation sur les vaccins pour les professionnels de santé
- Mesvaccins.net (<https://www.mesvaccins.net/home/index.php>) : Site interactif sur les recommandations vaccinales adaptées aux caractéristiques individuelles, pour les cliniciens, population générale, voyageurs,...
- site « santé » de la Commission Européenne :
(http://ec.europa.eu/health/vaccination/policy/index_fr.htm)

En anglais:

- CDC (centers for disease control and prevention)
<http://www.cdc.gov/vaccines/>
Et l'antenne européenne, ECDC (European Center for Disease Control and prevention)
<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
- eMC : site anglais sur les médicaments et vaccins (composition, effets secondaires...)
www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/
- European Medicines Agency, Agence Européenne du médicament responsable des autorisations de mise sur le marché européennes
<http://www.ema.europa.eu/ema/>
- FDA Food and Drug Administration, Agence Etats-Unienne des médicaments et de l'alimentation délivre les AMM et suit les médicaments aux USA
<http://www.fda.gov/>

GLOSSAIRE

Remarques préalables :

- Dans les définitions, un mot souligné renvoie à une autre définition du glossaire ;
 - Comme dans de nombreuses disciplines, certains mots assez courants prennent un sens spécifique dans un contexte donné. Ces mots sont signalés ici par une étoile (*) qui signifie que la définition donnée s'applique dans le contexte des maladies infectieuses humaines ou de la vaccination.
-

Ac : abréviation d'anticorps, *synonyme: immunoglobuline*

Acceptabilité sociale : somme des jugements individuels portant sur l'acceptation (ou non) d'une pratique (par exemple la vaccination). Les individus comparent la vaccination avec ses alternatives possibles pour en déterminer l'intérêt et la désirabilité.

Adjuvant* : produit qui, administré en même temps et au même site qu'un antigène, accroît la réponse immunitaire contre ce dernier. Il existe différents types d'adjuvants qui peuvent intervenir dans la composition de vaccins, comme des sels d'aluminium, des lipides....

ADN (acide désoxyribonucléique) : très grosse molécule qui est le support de l'hérédité. Il contient toute l'information génétique pour faire un organisme. L'ADN est organisé en double hélice (deux brins complémentaires) et constitué de nucléotides. L'ADN est empaqueté de façon très compacte, sous forme de chromosomes.

Alun : sel contenant de l'aluminium, pouvant être utilisé comme adjuvant dans les vaccins.

Agents infectieux : organismes (bactérie, parasite, champignon ou virus) capables d'entraîner une maladie.

A.M.M.: autorisation de mise sur le marché.

Anatoxine : toxine qui, par action de la chaleur ou d'un agent chimique (le formol par exemple), a perdu son activité toxique mais a conservé ses propriétés antigéniques (c'est-à-dire conduit à la production d'anticorps quand il est injecté dans un organisme).

Exemple : une anatoxine diphtérique immunise contre la diphtérie, une anatoxine tétanique immunise contre le tétanos.

Antigène : initialement, ce terme s'appliquait à toute molécule qui induisait la production d'anticorps spécifiques par les lymphocytes B. Ce terme est maintenant étendu à toute molécule qui est reconnue de façon spécifique par un anticorps ou un récepteur d'antigène des lymphocytes T ou B. Il s'agit le plus souvent de protéines, de peptides (fragments de protéines), ou de polysaccharides (sucres).

Anticorps : protéine produite par les lymphocytes B et qui se lie de façon très spécifique à une molécule particulière, appelée antigène. Un anticorps dirigé contre un antigène X est appelé anticorps anti-X.

Synonyme : immunoglobuline, Ig.

Anticorps neutralisant : anticorps se fixant à l'antigène au niveau d'un site essentiel dans la fonction du microbe et bloquant ainsi son action. On parle de neutralisation du pathogène.

Atténué* : affaibli ; dans le domaine de la vaccination, il s'agit de l'affaiblissement d'un virus ou d'une bactérie afin de lui retirer sa capacité à provoquer la maladie.

Auto-immunité : reconnaissance immunologique et réaction d'un individu contre un tissu lui appartenant (contre le « soi »)

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : l'Autorisation de mise sur le marché constitue un préalable obligatoire à toute possibilité de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique. Elle est également indispensable avant la demande d'inscription au remboursement par l'Assurance Maladie. En France, l'AMM est délivrée par l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Bactérie : micro-organisme très simple fait d'une seule cellule. La plupart des bactéries de l'environnement ou celles présentes dans le tube digestif ne provoquent pas de maladies. Les autres, appelées bactéries pathogènes, entraînent des maladies. Par exemple le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) est l'agent infectieux de la tuberculose.

Cellule : unité fonctionnelle et structurale de base des organismes vivants. Il s'agit de la plus petite unité vivante et auto reproductrice dans l'organisme. Nous sommes faits d'environ 10 000 milliards de cellules. Dans un individu, il en existe quelques centaines de types différents (neurone, cellule cardiaque, globule rouge, cellule musculaire ...).

Cellule présentatrice d'antigène (CPA) : cellule présentant à sa surface des antigènes (fragments de protéines provenant des microbes phagocytés) associés aux protéines HLA. Les lymphocytes T spécifiques de cet antigène associé à HLA seront activés. Les cellules dendritiques et les macrophages sont des CPA.

Champignon* : organisme unicellulaire ou multicellulaire, qui peut provoquer des maladies variées (infections fongiques ou mycoses).

Commensaux : « qui mangent à la même table ». On parle de bactéries commensales, pour les bactéries qui sont nos hôtes sans nous causer de dommages. Ces bactéries peuvent même avoir un rôle bénéfique (celles de notre flore intestinale nous aident à digérer, celles de notre flore intestinale ou flore pulmonaire nous protègent d'infections par leur présence).

Complexe Immun : ce sont des complexes formés par l'association d'antigènes et d'anticorps qui peuvent former des structures circulantes ou se déposant dans les tissus.

Contagiosité : capacité d'un microbe d'être transmis d'une personne à l'autre, par contact ou proximité.

Couverture vaccinale (taux de) : proportion de personnes vaccinées dans une population donnée, à un moment donné. Sa mesure est nécessaire pour déterminer le degré de protection d'une population contre une maladie infectieuse et pour évaluer l'efficacité de tout programme de vaccination. Plus une maladie est contagieuse, plus la couverture vaccinale doit être élevée pour éviter une épidémie.

Effet indésirable : Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Endémie* : présence continue d'une maladie ou d'un agent infectieux dans une région ou population.

Epidémie* : développement et propagation rapide d'une maladie contagieuse, le plus souvent d'origine infectieuse, dans une population.

Epidémiologie : science qui étudie, au sein de populations (humaines, animales, voire végétales), la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent.

Eradication* : réduction à zéro, de façon permanente, au niveau mondial, d'une infection causée par un agent spécifique, suite à des efforts délibérés. Exemple : la variole a été déclarée éradiquée en 1980.

Excipient* : composé supposé biologiquement inactif qui sert de support ou de véhicule à une substance ou permet son administration par exemple en contrôlant l'acidité d'une préparation. Le terme d'excipient s'oppose à celui de principe actif.

Gène : ce terme recouvre plusieurs définitions. Dans son sens premier, un gène correspond à un fragment d'ADN qui est transmis des parents à leurs enfants et qui constitue une unité d'information génétique. Dans son sens moderne, un gène contient l'information nécessaire à la fabrication d'une protéine ou d'autres molécules (comme l'ARN), qui sont essentielles à la croissance et au fonctionnement d'un organisme.

HLA : les protéines HLA (Human leukocyte Antigen), sont essentielles dans la réponse immunitaire car elles présentent les antigènes aux lymphocytes T. On les appelle aussi molécules d'histocompatibilité car elles caractérisent les tissus de chaque individu. Elles sont codées par plusieurs gènes, de classe I (HLA-A,B,C) et de classe II (DR, DP, DQ) regroupés sur le chromosome 6 chez l'Homme.

Ig : abréviation d'Immunoglobuline, *synonyme* : anticorps.

Immunisation active : procédé de médecine préventive, consistant à protéger les gens contre les organismes infectieux en leur inoculant une forme atténuée de cet organisme qui ne provoque pas la maladie mais permet la production d'anticorps servant à empêcher cette maladie.

Synonyme : vaccination.

Immunité*: ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des agents étrangers, notamment infectieux, susceptibles de menacer l'intégrité biologique de cet organisme.

Immunité active : production d'anticorps par le système immunitaire contre un pathogène donné. L'immunité active peut être acquise de deux manières, soit en contractant la maladie, soit en se faisant vacciner. La notion d'immunité active s'oppose à celle d'immunité passive.

Immunité adaptative : immunité qui repose sur les lymphocytes T et les lymphocytes B: elle se caractérise par une réponse spécifique de l'antigène et le développement d'une mémoire immunologique.

Immunité croisée : lors d'une vaccination, protection de la personne vaccinée non seulement contre la maladie infectieuse correspondant à l'antigène administré mais aussi contre d'autres antigènes ayant des caractéristiques communes avec l'antigène administré. Dans le cas de la vaccination anti-HPV (anti-HPV16 et HPV18), on a ainsi mis en évidence des anticorps dirigés contre d'autres souches (HPV31, 33, 45, 51), qui n'ont pas été injectées.

La vaccination contre la variole utilise cette propriété : le virus de la vaccine qui provoque la variole de la vache (maladie infectieuse des bovidés et des équidés) est proche de celui de la variole humaine. Ce virus a fourni un vaccin qui a permis d'immuniser l'homme contre la vaccine, mais surtout contre la variole par immunité croisée.

Immunité innée : constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Comme son nom l'indique, elle se met en place de manière rapide et spontanée, sans nécessité de contact préalable avec l'agent pathogène. Il s'agit d'une réponse transitoire qui n'engendre pas de mémoire immunologique, c'est-à-dire qu'une fois la réponse terminée, il ne reste pas de mémoire de la rencontre avec l'agent pathogène qui l'a stimulée.

Immunité de groupe : extension de la notion de protection individuelle à un groupe. Lorsqu'un pourcentage important d'une population est vacciné contre une maladie, sa propagation en est empêchée. Ainsi, même les individus qui ne sont pas vaccinés (notamment ceux qui ne peuvent pas l'être comme les nouveau-nés et certains sujets présentant des maladies chroniques) sont partiellement protégés parce que la maladie a moins de chance de se propager jusqu'à eux.

Immunité passive : protection conférée à l'organisme par des anticorps produits par un autre être humain ou animal. L'immunité passive est efficace mais transitoire car les anticorps injectés ont une durée de vie limitée. Par exemple, des anticorps maternels passent de la mère à l'enfant avant la naissance du bébé (immunité passive qualifiée de « naturelle »). Ces anticorps protègent l'enfant de manière temporaire pendant les 4 ou 6 premiers mois de son existence. Après une blessure, on injecte du sérum anti-tétanique à une personne qui n'est pas vaccinée contre le tétanos (immunité passive qualifiée d' « artificielle »). La notion d'immunité passive s'oppose à celle d'immunité active.

Immunogène : se dit d'une substance capable de stimuler les cellules du système immunitaire.

Immunogénicité : capacité d'une substance (un antigène) à susciter des réponses immunitaires.

Immunoglobulines (Ig) : protéines exerçant une activité d'anticorps. Elles comprennent les IgG, IgM, IgA, IgD et IgE *Synonyme* : anticorps

Immunologie : branche de la biologie et de la médecine étudiant les réactions immunitaires physiologiques et pathologiques.

Imputabilité : c'est le lien de causalité (ou degré de responsabilité) entre la survenue de l'effet indésirable et l'utilisation du médicament ; il faut déterminer cette imputabilité avec des études de pharmacologie-épidémiologie; le résultat peut être la mise en évidence d'imputabilité formelle si c'est le médicament qui est responsable, ou vraisemblable, plausible, douteuse ou même exclue suivant le degré de causalité établi.

Infectieux : qui produit l'infection (ex : germe infectieux) ou qui résulte ou s'accompagne d'infection (ex : maladie infectieuse).

Infection : pénétration et développement dans un être vivant de micro-organismes qui peuvent provoquer des lésions en se multipliant, en sécrétant des toxines ou en se propageant par voie sanguine.

Inflammation* : première réaction de défense immunitaire qui met en jeu l'immunité innée. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : sa fonction est d'éliminer l'agent pathogène, de réparer les lésions tissulaires et d'activer une réponse immunitaire adaptative. On parle d'inflammation aiguë. Cependant, l'inflammation peut être néfaste si elle persiste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, ou de mécanismes de régulation insuffisants. On parle alors d'inflammation chronique.

Latence * : temps qui s'écoule entre la rencontre avec l'agent infectieux et l'apparition des premiers symptômes d'une maladie. *Synonyme*: période d'incubation.

Libertarien : désigne une personne qui prône une intervention de l'Etat réduite au minimum et qui réclame le droit de jouir de sa liberté individuelle pour la conduite de sa santé, son éducation, ...

Lyophilisation* : élimination de l'eau d'un produit par congélation rapide suivie d'une sublimation de la glace formée, jusqu'à complète dessiccation. C'est un procédé de conservation utilisé pour préserver denrées périssables et substances biologiques fragiles comme les virus vivants atténués.

Lymphhe : liquide circulant dans les vaisseaux lymphatiques, de composition analogue au plasma sanguin, dans lequel circulent les globules blancs. Les vaisseaux lymphatiques drainent les ganglions lymphatiques, lieu de rencontre entre lymphocytes et cellules présentatrices d'antigène.

Lymphocytes : variété de globules blancs qui intervient dans la réponse immunitaire adaptative de l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes : les lymphocytes B (production d'anticorps) et les lymphocytes T. Chaque lymphocyte est spécifique d'un seul antigène c'est-à-dire qu'il ne reconnaît et n'est activé que par un seul antigène.

Lymphocyte B : cellule de l'immunité adaptative dont la fonction essentielle est de produire des anticorps mais elle exerce aussi d'autres fonctions immunitaires, notamment de présentation de l'antigène.

Lymphocyte T : cellule de l'immunité adaptative dont les fonctions comprennent les réponses cytotoxiques contre des cellules infectées et tumorales, les actions de coopération notamment avec un lymphocyte B et les actions de régulation qui permettent d'éviter que le système lymphoïde ne devienne auto-agressif.

Macrophages : cellule du système immunitaire inné spécialisée dans la phagocytose.

Mémoire* (immunologique) : concept exprimant la capacité d'un organisme (ou de cellules) de répondre de façon accélérée et intense à une nouvelle stimulation par un antigène déjà rencontré. Le système immunitaire adaptatif est doté de mémoire.

Microbe : tout organisme microscopique c'est-à-dire invisible à l'œil nu (parasite, bactérie, champignon, virus). Parmi ces micro-organismes certains sont pathogènes comme :

- des **bactéries** responsables d'abcès, de certaines angines, infection urinaire,...),
- des **champignons** responsables de candidoses, ...),
- des **parasites** responsables de la toxoplasmose, du paludisme...
- des **virus**, responsables de l'herpès, de la rougeole, de la grippe...)

Synonyme : micro-organisme

Organes lymphoïdes primaires : moelle osseuse et thymus (voir Système lymphoïde central).

Organes lymphoïdes secondaires : principalement rate et ganglions (voir Système lymphoïde périphérique).

Pandémie : Épidémie étendue à toute la population d'un continent, voire au monde entier.

Parasite * : organisme animal ou végétal qui vit aux dépens d'un autre (appelé hôte), en lui portant préjudice, mais en général sans le tuer.

Pathogène* : caractérise un organisme (bactérie, virus, parasite et champignon) causant une maladie. Cet adjectif est souvent utilisé tout seul pour désigner un organisme pathogène: « un pathogène ».

Période d'incubation: période de temps séparant le moment de l'infection par un microbe à l'apparition des premiers signes de la maladie. *Synonyme : latence*

Phagocytose : processus de capture par des cellules du système immunitaire (notamment les macrophages) de particules solides, inertes ou vivantes, comme des micro-organismes par exemple.

Pharmacovigilance : surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation de médicaments. La pharmacovigilance a 4 rôles :

- signalement des effets indésirables
- enregistrement, évaluation (notamment la recherche d'imputabilité) exploitation des informations dans un but de prévention
- réalisation de travaux et d'enquêtes concernant la sécurité d'emploi des médicaments

Décisions possibles : modification d'A.M.M. suspension d'A.M.M, retrait d'A.M.M, retrait de lot.

Polyosidique* (vaccin) : vaccin contenant comme antigène microbien de longues chaînes de molécules de sucres constituant la surface de certains types de bactéries. Des vaccins polyosidiques existent pour les pathologies à pneumocoque, à méningocoque, et à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Parfois aussi appelé vaccin polysaccharidique.

Polysaccharide : sucre complexe composé de plusieurs molécules de sucres simples. Constituant de la paroi de certains microbes.

Primovaccination : première administration d'un vaccin. Les administrations suivantes sont des rappels.

Principe actif : molécule qui dans un médicament possède un effet thérapeutique.

Prophylaxie : ensemble des moyens directs capable de protéger contre une maladie, d'empêcher son apparition chez un individu, sa dissémination dans une population. La quarantaine, les antiseptiques et les vaccins font partie des mesures prophylactiques. *Synonyme : prévention*

Protéine : molécules essentielles dans la constitution et le fonctionnement de tous les êtres vivants. Chaque protéine est formée d'un enchaînement différent d'acides aminés, codé par un gène. On peut comparer les protéines à des ouvrières spécialisées, dans la mesure où elles assurent presque toutes les types de fonctions d'un organisme.

Exemples de fonctions exécutées par des protéines :

- Les **protéines de défense** : lorsque nous souffrons d'une infection virale ou bactérienne, notre système immunitaire va produire des protéines, appelées des **anticorps**, qui vont reconnaître ces virus ou ces bactéries et permettre leur élimination.
- Les **protéines de transport** : les globules rouges (ou hématies) circulant dans le sang sont remplis d'une protéine, l'**hémoglobine**, qui transporte l'oxygène que nous respirons, des poumons vers d'autres organes.
- Les **protéines structurelles** : ces protéines assurent le maintien et la cohésion de nos tissus. L'une d'elles, le **collagène**, joue un rôle important dans la structure de nos os, de nos cartilages et de notre peau.
- Les **enzymes** : ce sont des protéines qui permettent des réactions chimiques. Par exemple, lors de la digestion, les aliments qui se trouvent dans notre estomac et notre intestin sont coupés par des enzymes, dont certaines sont appelées **protéases**, en petites unités assimilables par notre organisme.

Rappel* : administration d'une nouvelle dose vaccinale dans le but de maintenir, d'augmenter ou d'accélérer la réponse immunitaire obtenue après une vaccination antérieure.

Réponse immunitaire : réaction du système immunitaire à des substances étrangères.

Recombinante (protéine) : protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique (ajout d'un fragment d'ADN étranger).

Réservoir* : homme, animal ou milieu (eau, terre, ...) où l'agent pathogène peut survivre ou se multiplier (sans forcément le rendre malade), et être ensuite responsables de nouveaux cas de maladies voire de nouvelles épidémies.

Séroconversion : désigne la phase au cours d'une maladie infectieuse où il y a suffisamment d'anticorps dans le sérum sanguin pour qu'on puisse les doser.

Sérotype : désigne une souche de pathogène reconnue spécifiquement par certains anticorps, ce qui la distingue d'autres souches du même pathogène. Le pathogène est alors défini par la réponse immunitaire qu'il a provoquée (anticorps détectés dans le sérum des patients infectés). *Par exemple, le virus de la poliomyélite a 3 sérotypes (PV1, PV2, PV3)*

Sérothérapie : protection immunitaire transitoire fondée sur l'injection de sérums d'animaux ou humains préalablement immunisés avec le pathogène que l'on cherche à éliminer. On peut aussi injecter seulement les anticorps purifiés à partir du sérum (voir aussi immunité passive).

Sérum* : liquide sanguin débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation. Le sérum contient des sels minéraux et de nombreuses protéines, dont des anticorps et l'albumine.

Stabilisant* : Additif chimique qui contribue à maintenir la qualité d'un vaccin durant son transport et sa conservation. . Les stabilisants font partie des excipients.

Symptomatique * : qui présente des signes cliniques (symptômes) d'une maladie. Dans la plupart des maladies infectieuses, une phase asymptomatique, sans symptômes, précède la phase symptomatique (phase d'état) où la maladie se manifeste par des signes (fatigue, fièvre, douleur,...).

Système lymphoïde central (ou primaire): système comportant les organes lymphoïdes centraux c'est-à-dire le thymus (dans lequel s'effectue l'éducation des lymphocytes T immatures) et la moelle osseuse (dans laquelle s'effectue l'éducation des lymphocytes B immatures).

Système lymphoïde périphérique (ou secondaire) : système comprenant la rate, les ganglions et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (appelé MALT) dans lequel s'effectue l'activation des lymphocytes T et B qui sont venus les coloniser après leur éducation dans les organes lymphoïdes centraux (primaires) (thymus et moelle osseuse).

Traçabilité* : Ensemble des opérations concernant le recueil et la conservation d'informations sur un produit à partir de sa production jusqu'à son utilisation.

Vaccination : action d'inoculer une préparation microbienne atténuée (le vaccin) pour induire un état d'immunité à l'égard d'un microbe particulier. *Synonyme* : *immunisation, inoculation*.

Vaccin : médicament immunologique qui consiste en des solutions contenant des microbes atténués ou tués (virus ou bactéries ou parasites), ou des fragments de microbes. L'objectif est de provoquer une réponse immunitaire par une injection à faible dose de ces corps étrangers, sans déclencher la maladie concernée par le vaccin. Les défenses immunitaires de l'organisme sont ainsi stimulées, ce qui entraîne la fabrication de défenses contre le pathogène administré.

Le profil de sécurité et l'efficacité des vaccins sont testés lors d'essais cliniques pour recevoir une Autorisation de mise sur le Marché (A.M.M.) avant d'être commercialisés.

Vaccin atténué : un vaccin atténué est un vaccin vivant dont le micro-organisme (ou l'agent infectieux) a été affaibli par des produits chimiques ou d'autres procédés de façon à déclencher une réponse immunitaire adéquate sans provoquer les effets graves de l'infection.

Vaccin combiné : vaccin contenant des antigènes issus de microbes distincts (par exemple, vaccin diphtérie/tétanos/coqueluche, « DTcoq »). Le profil de sécurité et l'efficacité sont testés lors d'essais cliniques, et comparés à l'efficacité des vaccins monovalents correspondants avant qu'ils soient commercialisés.

Vaccin conjugué : vaccin dans lequel un antigène polyosidique est couplé de manière chimique à une protéine afin d'améliorer l'immunogénicité du polysaccharide.

Vaccin inactivé : vaccin produit à partir de bactéries ou virus qui ont été tués ou détruits par des procédés physiques ou chimiques. Ces organismes morts ou les fragments de micro-organismes ne peuvent pas se multiplier ni provoquer la maladie.

Vaccin monovalent : vaccin qui contient un seul pathogène (entier ou sous-unité de ce pathogène) et est donc efficace uniquement contre ce pathogène. Le vaccin anti-tétanique Pasteur est un vaccin monovalent, qui ne contient que l'anatoxine tétanique et ne protège que du tétanos.

Vaccin polyvalent : initialement, ce terme était utilisé pour désigner un vaccin qui contenait plusieurs souches d'un même pathogène, donc plusieurs antigènes d'un même microbe (ex : Prevenar® et pneumo23® contiennent respectivement 13 et 23 antigènes différents issus de la bactérie pneumocoque).

Aujourd'hui ce terme est parfois utilisé pour des vaccins combinés c'est à dire contenant plusieurs antigènes issus de plusieurs pathogènes. Par exemple, Infanrix Hexa®, destiné aux nourrissons, est dit hexavalent car

c'est un vaccin combiné anti-diphtérique, anti-tétanique, anti-coquelucheux, anti-poliomyélique, anti-*Haemophilus influenzae b* et anti-hépatite B.

Vaccin vivant : vaccin qui contient un organisme vivant. Le microbe (généralement un virus) est atténué par des procédés chimiques ou physiques afin de produire une réponse immunitaire sans provoquer les effets graves de la maladie. *Synonyme* : vaccin atténué

Vaccination : procédé de médecine préventive, consistant à protéger les gens contre les organismes infectieux en leur inoculant une forme atténuée de cet organisme qui ne provoque pas la maladie mais permet la production d'anticorps servant à empêcher cette maladie.

Synonyme : immunisation active

Vaccine : Maladie infectieuse de la vache qui, transmise à l'homme, lui confère l'immunité contre la variole. Réaction que provoque chez l'homme l'inoculation du vaccin antivariolique. La vaccine est le seul exemple, historique, d'utilisation d'un virus vivant non atténué pour vacciner des êtres humains, car il n'est pas pathogène pour l'homme (voir immunité croisée).

Valence : Nombre de souches microbiennes présentes dans un vaccin. Un vaccin peut être monovalent, ou multivalent (polyvalent).

Vecteur : animal susceptible de transmettre un agent infectieux. L'anophèle, un moustique qui inocule le parasite responsable du paludisme (*Plasmodium falciparum*) à l'homme, est le vecteur du paludisme.

Virion : particule virale mûre libérée normalement dans le milieu après l'achèvement du cycle viral et capable d'infecter une nouvelle cellule.

Virulence : définit la capacité d'un microbe à induire une maladie grave (virulence = gravité ou pouvoir pathogène).

Virus: agent infectieux qui ne peut se reproduire qu'en parasitant une cellule : la cellule infectée synthétise les protéines nécessaires au virus pour se multiplier. La taille des virus est généralement bien plus petite que celle des bactéries, et ils ne sont le plus souvent pas observables au microscope optique, contrairement aux bactéries. On a cependant découvert récemment des virus « géants », non pathogènes, pratiquement aussi gros que les bactéries, mais qui parasitent toujours les cellules pour leur développement.

Zoonose : Maladie infectieuse d'animaux vertébrés transmissible à l'homme. La rage est une zoonose.

Si le principe de la vaccination reste constant, les vaccins eux, ont considérablement évolué et se sont diversifiés depuis leurs débuts. Dans le même temps, la perception de la population à l'égard de la vaccination est passée successivement de débuts héroïques, à une solide implantation dans le paysage sanitaire, et aujourd'hui à la montée de réticences d'une partie de la population tant vis-à-vis des produits que du principe même d'une vaccination généralisée.

Prenant en compte les questions et interrogations que les associations de malades ou de parents d'enfants malades ont exprimées lors des rencontres précédentes, un nouveau séminaire Ketty Schwartz de formation est organisé sur la vaccination. Il se propose de replacer la vaccination dans son contexte historique, d'expliquer le fonctionnement des vaccins en lien avec notre système immunitaire, comment ils sont fabriqués, comment et pourquoi ils sont administrés et de décrypter les positions diverses qui apparaissent dans le cadre du débat public. Même si une attention est portée aux situations particulières comme celles liées à l'immunosuppression ou à l'auto-immunité, ce séminaire est conçu pour toutes les associations de malades ou de parents.

Comité éditorial

Yvanie Caillé, Association Renaloo (insuffisance rénale, dialyse, transplantation rénale)

Sophie Chevry, Association Myofasciite A Macrophages

Odile Launay, Infectiologue, Responsable du Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Vaccinologie Cochin-Pasteur, Membre du CoReVaC*

Bernadette Murgue, Directrice adjointe de l'Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses/Aviesan, Membre du CoReVaC*

Justine Payoux, Collectif hépatites virales**

Patricia Preiss, Association Française des Polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFPric)

Didier Torny, Sociologue, Directeur de Recherche, Inra (Institut national de la recherche agronomique)

Pierre Verger, Epidémiologiste, Santé publique, Inserm, SESSTIM, Membre du CoReVaC*

* Consortium national de Recherche sur les Vaccins

** créé à l'initiative de SOS Hépatites Fédération, Act Up-Paris, Actif Santé, Actions-Traitements, Arcat, Association Française des Hémophiles, Nova Dona, Sida Info Service/Hépatites Info Services, Transhépatite et ASUD