La vaccination : intérêts, controverses et perspectives

Adrien Danet

▶ **To cite this version:**

Adrien Danet. La vaccination : intérêts, controverses et perspectives . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01566450

HAL Id: dumas-01566450
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566450

Submitted on 21 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Année 2017 Thèse n° 57

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Adrien DANET**

Le 19 juin 2017

Né le 5 Juillet 1990 à LESPARRE-MEDOC

LA VACCINATION : INTÊRETS, CONTROVERSES ET PERSPECTIVES

Directeur de thèse :

Madame Françoise TESSIER

Jury

Madame Véronique DUBOIS	Professeur d'université	Présidente
Madame Françoise TESSIER	Maître de Conférence	Assesseur
Madame Camille LEJEUNE	Docteur en pharmacie	Assesseur

Remerciements :

***A ma présidente de Jury**. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.*

***A ma directrice de Thèse**. Merci d'avoir accepté de porter avec moi ce sujet qui me tient a cœur même si ce fût long. Chacune de nos rencontres a été productive et fût un réel plaisir car riche en échanges et écoutes.*

***A Madame Lejeune.** Merci Camille de participer à ce jury. Travailler avec vous fut extrêmement formateur et une vraie joie. Je suis ravi que vous ayez acceptée de juger mon travail et espère que notre avenir professionnel restera lié.*

***A ma femme, Anne.** Merci a toi, pour ta présence, ton écoute, tes conseils. J'ai la chance d'avoir rencontré celle qui partagera ma vie à 18 ans pendant mes études et je savoure chaque jour qui passe à tes côtés. Je t'aime.*

***A mes parents.** Merci de m'avoir permis d'en être la où j'en suis aujourd'hui. C'est grâce à vous que je peux dire que je suis fier de ce que j'entreprends. Je pense qu'on ne vous le dit pas assez mais vous pouvez être fiers de l'éducation que vous avez donnée à vos enfants et que vos sacrifices valaient la peine devant leurs réussites. Vous êtes un modèle. Je vous aime.*

***A mes sœurs.** Merci d'avoir grandi à mes côtés. Vous êtes mes grandes sœurs, m'avaient beaucoup appris. Vous êtes des exemples. Je vous aime.*

A ma famille et belle-famille. *Mes beaux-frères, beaux-parents, mes neveux, mes nièces, mes oncles, tantes, cousins. Les liens du sang sont imputrescibles. Familia nostra opsis est. Je vous aime.*

A mes amis. *Du primaire au lycée, en passant par l'université, vous vous reconnaitrez tous. L'amitié est un cadeau du ciel et je suis honoré d'être votre ami. Merci, je vous aime.*

A toutes les personnes qui m'ont fait découvrir et aimer ce métier. *Pharmaciens, préparateurs ou autre, chaque rencontre fut une expérience enrichissante qui j'espère me servira pour l'ensemble de ma carrière.*

A l'équipe de Pharmavance Périgueux. *Merci à M. Robert Guichard, merci à toute l'équipe. Que demander de mieux quand c'est un plaisir chaque jour de venir travailler à vos côtés.*

LISTE DES ABREVATIONS :

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida

ANSM : Agence National de Santé et du Médicament.

ASO3 : Adjuvant System 3

ASO4 : Adjuvant System 4

BCG : vaccin Bilié de Calmette et Guérin

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CSP : Code de la Santé Publique

DP : Dossier Pharmaceutique

DTPC : Diphtérie Tétanos Polyomyélite Coqueluche

HLA : Human Leucocyte Antigen

HPV : PapillomaVirus Humain.

IgE : Immunoglobuline E

IL : InterLeukine

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire.

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MMR : Macrophage Manose Receptor

MSN : Mort Subite du Nourrisson

MST : Maladie Sexuellement Transmissible.

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : Pathogene Associated Molecular Pattern

PATH : Program of Alternatives Technologies for Health

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PNB : PolyNucléaire Basophile

PRR : Pattern Recognition Receptor

ROR : Rougeole Oreillon Rubéole

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

TNF : Tumor Necrosis Factor

WRAIR : Walter Reed Army Institute of Research

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Les différentes cellules de l'immunité

Figure 2 : La phagocytose

Figure 3 : La diapédèse

Figure 4 : L'immunité acquise

Figure 5 : Les différentes voies parentérales d'injection d'un vaccin

Figure 6 : Le calendrier vaccinal français de 2017

Figure 7 : L'évolution de la confiance des Français âgés de 18à 75 ans dans la vaccination entre 2000 et 2010

Figure 8 : Formule chimique du squalène

Figure 9 : Formule chimique du thiomersal

Figure 10 : Formule chimique du borate de soude

Figure 11 : Formule chimique du phénoxyéthanol

Figure 12 : Mécanisme de l'allergie

Figure 13 : Evolution du nombre de MSN et du pourcentage de nourrissons vaccinés contre la coqueluche entre 1955 et 2005

Figure 14 : Evolution de nombre de paralysies flasques aiguës entre 1996 et 2012 dans le monde

Figure 15 : Exemple de recombinaison de deux virus de la grippe

Figure 16 : Principe de fabrication du virus contre Ebola

Figure 17 : Cycle de vie du parasite responsable du paludisme

Figure 18 : Cycle du VIH

Figure 19 : Exemple de message diffusé sur le réseau social Facebook

Figure 20 : Interphase du site www.vaccinationinfoservice.fr

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Corrélation entre coefficient de contagion et pourcentage de population à vacciner pour certaines maladies infectieuses

Tableau 2 : Résultats de l'étude d'Odent

Tableau 3 : Résultats de l'étude de Bernard

Tableau 4 : Résultats de l'étude de Kerleau

SOMMAIRE :

Introduction

1 Généralités et apport de la vaccination. 16

1.1 Ere pré Jenner 16

1.1.1 Origine et histoire de la vaccination. 16

1.1.2 Les avancées de Jenner 17

1.1.3 Pasteur et ses découvertes 17

1.1.4 La folle avancée du XX^{ème} siècle 19

1.2 La vaccination. 20

1.2.1 Définition de la vaccination 20

1.2.2 Le système immunitaire 20

1.2.2.1 L'immunité innée 22

1.2.2.1.1 Les modules constitutifs 22

1.2.2.1.1.1 La peau. 22

1.2.2.1.1.2 Les muqueuses. 23

1.2.2.1.2 Les modules induits 23

1.2.2.1.2.1 La phagocytose. 24

1.2.2.1.2.2 La réaction inflammatoire. 25

1.2.2.1.2.2.1 Sécrétion de cytokines. 25

1.2.2.1.2.2.2 Action des cytokines 26

1.2.2.1.2.2.3 La diapédèse 27

1.2.2.2 L'immunité acquise 28

1.2.2.2.1 Rôle de l'immunité acquise 29

1.2.2.2.2 Présentation de l'antigène 29

1.2.2.2.3 L'immunité humorale 29

1.2.2.2.4 L'immunité cellulaire 30

1.2.3 Principe de la vaccination 32

1.2.4 Un vaccin mais des hôtes différents 32

1.2.5 Les rappels 33

1.2.6 Composition d'un vaccin 33

1.2.6.1 La partie immunisante 33

1.2.6.1.1 Les vaccins antibactériens 34

1.2.6.1.2 Les vaccins antiviraux 34
1.2.6.1.3 Les vaccins à sous-unités 34
1.2.6.1.4 Les vaccins associés 35
1.2.6.2 Les additifs 36
1.2.6.2.1 Les inactivateurs 36
1.2.6.2.2 Les adjuvants 36
1.2.6.2.3 Les conservateurs 37
1.2.6.3 Le milieu liquide 37
1.2.7 Voies et sites d'injections des vaccins 37
1.2.7.1 Voie parentérale 38
1.2.7.1.1 Voie intradermique 38
1.2.7.1.2 Voie sous-cutanée 38
1.2.7.1.3 Voie intramusculaire 39
1.2.7.2 Voie orale 40
1.2.7.3 Voie intra-nasale 40
1.2.8 Précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables des vaccins 40
1.2.8.1 Précautions d'emploi 40
1.2.8.2 Contre-indications 41
1.2.8.3 Effets indésirables 41
1.3 La Vaccination en France 42
1.3.1 La politique vaccinale française 42
1.3.2 Les vaccins obligatoires 43
1.3.2.1 Dans la population générale 43
1.3.2.2 Chez certains professionnels 43
1.3.2.3 En fonction du lieu d'habitation 44
1.3.3 Les vaccins recommandés 44
1.3.3.1 Les vaccins recommandés en général 44
1.3.3.2 Les vaccins recommandés en fonction de la profession 44
1.3.3.3 Les vaccins recommandés pour les voyageurs 45
1.3.4 Le calendrier vaccinal français de 2017 45
1.4 Les bénéfices de la vaccination. 46
1.4.1 Une protection individuelle mais aussi collective 46
1.4.2 Une amélioration des conditions de vie humaines 47
1.4.3 Autres bénéfices de la vaccination 47
1.4.4 Bénéfices des vaccins au cas par cas 48

1.4.4.1 La coqueluche 48
1.4.4.2 La diphtérie 49
1.4.4.3 La grippe 49
1.4.4.4 L'Haemophilus influenzae de type b 51
1.4.4.5 L'hépatite A 51
1.4.4.6 L'hépatite B 52
1.4.4.7 La poliomyélite 53
1.4.4.8 La rage 53
1.4.4.9 Rougeole, Oreillons, Rubéole 54
1.4.4.10 Le tétanos 56

2 Controverses et risques de la vaccination. 57

2.1 Vaccination : scandale et perte de confiance. 58

2.1.1 Les différents scandales liés à la vaccination 58

2.1.1.1 La vaccination contre la variole 58
2.1.1.2 Le désastre de Lübeck 59
2.1.1.3 Le scandale de l'hépatite B 59
2.1.1.4 Les interrogations sur le papillomavirus 60

2.1.2 La perte de confiance 63

2.1.2.1 Quels sont les déterminants individuels de la vaccination ? 63
2.1.2.2 Comment expliquer cette perte de confiance ? 63
2.1.2.2.1 Perte de la confiance institutionnelle 63
2.1.2.2.2 Explosion du nombre de sources 64

2.2 Vaccins : seuls responsables de la régression des maladies infectieuses ? 64

2.2.1 Amélioration des conditions de vie 64

2.2.2 Meilleures connaissances des maladies 65

2.3 Les risques des vaccins 66

2.3.1 Un même produit pour des individus génétiquement différents 66

2.3.1.1 Le système HLA 66
2.3.1.2 Rôle du système HLA 67
2.3.1.3 Le système HLA et la vaccination 67

2.3.2 Risques dus aux composants des vaccins 68

2.3.2.1 Les inactivateurs 68
2.3.2.2 Les adjuvants 68
2.3.2.2.1 L'aluminium 69
2.3.2.2.2 Le squalène 70

2.3.2.3 Les conservateurs 71
2.3.2.3.1 Le thiomersal 71
2.3.2.3.2 Le borate de soude 72
2.3.2.3.3 Le phénoxyéthanol 73
2.3.2.4 Les stabilisateurs 73
2.3.3 Risque du geste en lui-même 74
2.3.3.1 Risque de réaction allergique 74
2.3.3.1.1 La réaction allergique 74
2.3.3.1.2 Vaccination et asthme 76
2.3.3.2 Risque de développer des maladies 77
2.3.3.2.1 Les maladies auto-immunes 77
2.3.3.2.2 Vaccination et diabète 78
2.3.3.2.3 Vaccination et complications neurologiques 79
2.3.3.2.4 Vaccination et mort subite du nourrisson 80
2.3.3.2.5 Vaccination et autisme 83
2.3.4 Risques pour la santé publique 85
2.3.4.1 Déplacement des maladies infantiles 85
2.3.4.2 Perturbation de l'équilibre écologique des éléments pathogènes 86
2.3.4.2.1 Exemple dans le monde bactérien 86
2.3.4.2.2 Exemple dans le monde viral 87
2.3.4.3 Risques de recombinaisons virales 88
2.3.4.3.1 Mécanisme de recombinaison virale 88
2.3.4.3.2 Exemple de recombinaison virale délétère 89
2.4 Un rapport bénéfice/risque inégal et couteux. 90
2.4.1 La campagne contre l'hépatite B 90
2.4.2 La campagne contre l'infection du col de l'utérus 91
2.4.3 La campagne contre la grippe 92
3 Perspectives de la vaccination 93
3.1 Les vaccins de demain 93
3.1.1 La dengue 93
3.1.1.1 Description de la dengue 93
3.1.1.2 Le vaccin contre la dengue 94
3.1.1.3 Résultats des études et commercialisation 94
3.1.2 Ebola 95
3.1.2.1 Description d'Ebola 95

3.1.2.2 Les vaccins contre Ebola en développement ... 96
3.1.2.2.1 Le vaccin développé par l'institut Pasteur ... 96
3.1.2.2.2 Le vaccin développé par l'OMS ... 97
3.1.2.2.2.1 Fonctionnement du vaccin. ... 97
3.1.2.2.2.2 Résultat de l'essai clinique de phase III. ... 99
3.1.3 Le paludisme ... 99
3.1.3.1 Description du paludisme ... 99
3.1.3.2 Le vaccin contre le paludisme ... 100
3.1.3.2.1 Une recherche difficile ... 101
3.1.3.2.2 Le vaccin candidat RTS,S/ASO1 ou Mosquirix® ... 102
3.1.4 Le VIH ... 103
3.1.4.1 Description du VIH ... 103
3.1.4.2 Le vaccin contre le VIH ... 104
3.1.4.2.1 Le cycle du VIH ... 105
3.1.4.2.2 Etats de recherche sur un vaccin contre le VIH ... 106
3.1.4.2.2.1 Le programme de l'ARNS ... 106
3.1.4.2.2.1.1 Les vaccins lipopeptidiques ... 106
3.1.4.2.2.1.2 Le vaccin à virus recombinant ... 107
3.1.4.2.2.1.3 Pré-programmation des cellules dendritiques ... 107
3.1.4.2.2.2 Le programme du CNRS en partenariat avec l'université d'Aix-Marseille ... 108
3.1.4.2.2.2.1 Une stratégie différente ... 108
3.1.4.2.2.2.2 Essais et résultats ... 108
3.2 Les nouvelles techniques de vaccination et celles à venir ... 109
3.2.1 Des sprays nasaux ... 109
3.2.2 Une nouvelle voie : l'épiderme ... 110
3.2.2.1 Un laser traversant l'épiderme ... 110
3.2.2.2 Un patch d'antigènes ... 110
3.3 Retrouver la confiance de l'opinion publique ... 111
3.3.1 La semaine de la vaccination ... 111
3.3.2 Mise en place d'un site internet officiel ... 113
3.3.3 Mise en place du dossier pharmaceutique (DP) vaccination ... 114
3.3.3.1 Généralités sur le dossier pharmaceutique ... 114
3.3.3.2 Objectifs du dossier pharmaceutique ... 115
3.3.3.3 Particularités du dossier pharmaceutique vaccination ... 115
3.4 Le pharmacien et la vaccination à l'officine ... 116

3.4.1 Exemple de la mise en place de la vaccination à l'étranger 116
3.4.1.1 Le modèle américain 116
3.4.1.2 Le modèle portugais 117
3.4.2 Etat des lieux de la vaccination par le pharmacien d'officine en France 118
3.4.2.1 Qui peut vacciner actuellement en France ? 119
3.4.2.1.1 Les médecins 119
3.4.2.1.2 Les infirmiers 119
3.4.2.1.3 Les sages-femmes 119
3.4.3 Les avantages du pharmacien d'officine dans le cadre de la vaccination 120
3.4.3.1 La répartition géographique et l'accessibilité 120
3.4.3.2 La fréquentation 120
3.4.3.3 Les missions actuelles du pharmacien 120
3.4.3.3.1 Approvisionnement en produits de santé 121
3.4.3.3.2 Contrôler les produits de santé, les prescriptions et les demandes spontanées 121
3.4.3.3.3 Conseiller 121
3.4.3.3.4 Mettre en place le dossier pharmaceutique vaccination 122
3.4.4 Que dit l'amendement n°AS255 de la PLFSS 2017 ? 122
3.4.5 Les points sombres de la mise en place de la vaccination à l'officine 124
3.4.5.1 Le local 124
3.4.5.2 La rémunération du pharmacien 124
3.4.5.3 L'archivage des actes de vaccination 125
3.4.5.4 La formation du pharmacien d'officine 125
3.4.6 Réactions à la mise en place de la vaccination à l'officine 126
3.4.6.1 Opinion des professionnels de santé 126
3.4.6.2 Opinion du public 127
Conclusion

Introduction.

La vaccination est un sujet qui depuis son utilisation fait débat. Notre époque n'échappe pas à la règle puisque au moment même de la rédaction de cette thèse, elle est au cœur de l'actualité.

La vaccination est un procédé qui consiste à introduire un agent extérieur appelé « le vaccin » dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire contre une maladie infectieuse. La substance active d'un vaccin est un antigène dont la pathogénicité est atténuée pour permettre de stimuler le système immunitaire de l'organisme sans que le sujet vacciné ne développe la maladie. Cette réaction permet une mise en mémoire de l'antigène présenté pour qu'à l'avenir, s'il y a une exposition à la maladie concernée, le système immunitaire puisse s'activer de façon plus rapide et plus forte. (1)

Il est indéniable que la vaccination a permis de participer à l'éradication ou la réduction notable de nombreuses maladies au cours du XXème siècle. La variole, le choléra, la peste, autant de maladies infectieuses qui ont ravagé notre espèce tout au long de notre histoire et qui ne suscitent plus aucune crainte à notre époque. Quel progrès incroyable et combien de vies épargnées ? Impossible de citer un chiffre exact.

Cependant, depuis quelques années un mouvement dit « anti-vaccin » prends de l'ampleur notamment en France. La population ne voit aujourd'hui plus que les effets « négatifs » des vaccins et a oublié l'horreur des grandes pandémies d'autrefois. Aux réussites et grands émois qu'ils ont suscités, ont succédés la méfiance et le rejet pur et simple, parfois même par des membres de la communauté scientifique et médicale.

Il est vrai que les vaccins, comme tous les médicaments ou actes médicaux, comportent des risques et des effets indésirables plus ou moins graves pouvant aller jusqu'au décès du patient. Mais a-t-on oublié que se vacciner c'est certes se protéger soi-même mais surtout protéger les autres. En effet et nous le reverrons plus tard, plus la population de vaccinés contre une maladie est importante et plus la population de non vaccinés est protégée elle aussi contre cette maladie.

Les autorités compétentes en ce domaine semblent de plus donner raison à ce phénomène. Depuis plusieurs décennies, le nombre de vaccins obligatoire a diminué, les campagnes de santé publique en faveur de la vaccination se font plus rares. Même si récemment, devant des sondages catastrophiques montrant que près d'un tiers des français se méfient voire rejettent, pour 10%, d'entre eux la vaccination, la ministre de la santé en 2016, Marisol Tourraine a annoncé la mise en place de mesures pour inverser cette tendance. Nous sommes, de plus, confrontés à une réelle pénurie de vaccins et notamment ceux qui sont obligatoire dans les pharmacies d'officine et rien n'est fait pour contrer ce problème.

Le résultat est la baisse globale de la couverture vaccinale en France sauf pour les vaccins restés obligatoire. Les vaccins concernés sont surtout ceux contre le papillomavirus humain et la grippe. Les générations les plus touchées sont celle des années 1990-2000 mais l'InVS est optimiste puisque pour la génération de 2010, les taux de vaccination sont en progression chaque année. (2)

Cependant, les conséquences de cette baisse se font sentir chaque année davantage. Il y a eu une épidémie de rougeole en France entre 2008 et 2012 avec près de 23000 cas. Des maladies, que l'on pensait disparues, réapparaissent. Ainsi en 2015, un enfant de 6 ans est décédé de la diphtérie en Espagne et un autre de 8 ans a bien failli mourir du tétanos à Tours en France. (3)

C'est pourquoi l'objectif de cette thèse est de rappeler l'intérêt de la vaccination au travers de son histoire, de sa situation en France et de son apport à l'humanité depuis le XXème siècle. Dans un second temps, je m'efforcerai de faire un point sur la connaissance actuelle des risques des vaccins et sur les principaux arguments des « anti-vaccin ». Je terminerai en évoquant les vaccins et technique de vaccination de demain. Enfin, nous verrons aussi le rôle que le pharmacien d'officine français pourrait jouer.

1 Généralités et apport de la vaccination.

Même si la vaccination nous semble un procédé moderne, des écrits attestent de techniques proches depuis l'antiquité. Deux scientifiques, Jenner et Pasteur, ont beaucoup contribué à la vaccination que nous connaissons aujourd'hui. Leurs travaux ont ouvert la voie à de grandes découvertes avec notamment les notions « d'être microscopique », de « transmission de maladie », de « système immunitaire » et bien d'autres. Aujourd'hui on sait expliquer le principe de la vaccination. Il existe de nombreux vaccins différents et dont les bénéfices sont nombreux.

1.1 Ere pré Jenner

1.1.1 Origine et histoire de la vaccination.

La première maladie dont l'être humain a essayé de se protéger par des procédés proches de la vaccination est la variole. C'est une maladie infectieuse due à un poxvirus, de la famille des Poxviridae, du genre Orthopoxvirus. Aujourd'hui totalement éradiquée, la variole se transmettait très facilement d'un sujet infecté en phase d'éruption vers un sujet sain par contact direct ou par du matériel contaminé comme le linge. Après une incubation de 12 à 14 jours, apparaissaient de la fièvre, des vomissements et des douleurs diffuses. Cependant le principal symptôme était, entre le deuxième et le troisième jour, une éruption sur le visage et les membres et plus tard sur le reste du tronc. Le taux de décès était tout de même de 20% mais en cas de guérison, les nombreuses pustules laissaient des cicatrices visibles à vie. (4)

Il est attesté qu'en Chine dès le XIème siècle, on déposait du pus ou des squames varioliques sur la muqueuse nasale des enfants. En Perse et en Afrique, on administrait en sous cutanée à l'aide de stylet en bois de l'exsudat de plaie prélevé chez un malade présentant une forme de la variole bénigne.

Dans l'empire ottoman, on pratiquait « l'inoculation », c'est-à-dire une introduction intradermique de pus desséché qu'on espérait peu virulent. (5) Le risque n'était cependant pas négligeable puisque le taux de mortalité pouvait atteindre 1 ou 2 %. Cette pratique fût impor-

tée depuis Constantinople en Occident au début du XVIIIe siècle grâce à Lady Mary Wortley Montagu. [1] qui en fit bénéficier ses enfants et son entourage et participa à sa diffusion en Angleterre.

1.1.2 Les avancées de Jenner

Edward Jenner est un médecin de campagne anglais qui fit une découverte surprenante. Il constata que les fermières régulièrement en contact avec le virus de la variole bovine, que l'on appelait « vaccine » du latin vacca, la vache, ne contractaient jamais la variole humaine. Au vue de ses observations et de ses expérimentations, il prouve en 1796 que le pus de vaccine introduit par scarification dans le corps humain protège de la variole humaine. C'est le principe de l'atténuation des germes par passage de l'espèce animale à une autre, c'est-à-dire la naissance de la vaccination.

C'est le début d'un succès retentissant avec le lancement des premières grandes campagnes de vaccination. [5]

1.1.3 Pasteur et ses découvertes

Louis Pasteur est un scientifique français majeur du XIXème siècle, chimiste et physicien de formation, pionnier de la microbiologie.

A partir de 1877, il commence ses travaux sur le rôle des « microbes » dans la survenue des maladies infectieuses et prouve que le choléra des poules est une maladie contagieuse transmise par des bactéries. C'est la théorie des « germes ». Il émet l'hypothèse que chaque maladie infectieuse à une cause bien identifiable : un agent contagieux. Il met ainsi un terme à la controverse sur la génération spontanée. Pour appuyer ses dires, il isole avec succès le staphylocoque en 1878 et le streptocoque en 1879. [5]

Reprenant ses études sur le choléra des poules, il inocule de vieilles souches retrouvées dans son laboratoire à de nouveaux sujets sains. Les poules tombent malade mais ne meurent pas. Pasteur leur inocule alors des souches « fraiches » mais cette fois ci les poules

ne développent même pas la maladie. Il vient alors de tester pour la première fois un vaccin vivant atténué artificiel qu'il nomme « vaccin » en hommage à Edward Jenner et sa « vaccine ». [5]

En 1881 il énonce une première définition de la vaccination : « des [microorganismes] affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer [ou] de donner une maladie bénigne [mais] qui préserve de la maladie mortelle dans le temps » [5]

Pasteur se lance alors dans des projets de vaccin pour l'espèce humaine. Il parvient à isoler, purifier et inactiver la souche de l'agent contagieux de la rage à l'aide de moelle épinière de lapins morts de cette maladie qu'il expose à l'air pour atténuer la pathogénicité de l'agent infectieux.

Au XIXème siècle, la rage est une vraie plaie mortelle en Europe. A Londres par exemple, 29 cas étaient dénombrés dans les premières semaines de 1877. [6] En 1885, Pasteur réalise le premier vaccin humain à virulence atténuée contre la rage et obtient son premier succès chez l'homme avec la vaccination d'un enfant de 9 ans, Joseph Meister. C'est un jeune alsacien qui présente des morsures profondes et multiples provoquées par un chien enragé. Il reçoit alors chaque matin durant treize jours une injection de virus de la rage atténué et survit.

Trois mois plus tard, Louis Pasteur réitère l'expérience sur un jeune berger, Jean-Baptiste Jupille, sévèrement mordu lui aussi par un chien enragé.

Le 26 octobre 1885, il présente ses résultats prometteurs à l'Académie des sciences. Dès lors, des patients mordus par des animaux enragés affluent vers son laboratoire. Le 1er mars 1886, il présente à nouveau devant une commission de l'Académie des sciences, les résultats de l'inoculation de 350 personnes. Un seul échec est à déplorer, dû au fait que le traitement avait été administré beaucoup trop tard, alors que le virus avait probablement déjà atteint le système nerveux.

Pasteur conclut alors : " La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage ". Il lance immédiatement une souscription internationale. Grâce à la répercussion mondiale de ses succès, les dons affluent. C'est ainsi que put être créé en 1887 un institut dédié non seulement au traitement contre la rage, mais à l'étude de la science pasteurienne. L'Institut Pasteur est inauguré en novembre 1888. [6]

1.1.4 La folle avancée du XX^{ème} siècle

Pasteur meurt en 1895 mais ses découvertes demeurent. Les pastoriens et autres chercheurs continuent ses travaux et permettent la mise au point de nombreux vaccins. Le BCG contre la tuberculose en 1921, les vaccins contre la diphtérie et le tétanos au cours des années 1923 et 1924 mais aussi ceux contre la fièvre jaune en 1927 puis celui de la poliomyélite quelques décennies plus tard en 1954 et bien d'autre jusqu'à récemment celui contre la Dengue en 2015.

Devant les résultats impressionnants de la vaccination, de nombreux pays dont la France mettent en place une politique de vaccination systématique. Les conséquences sont plus que bénéfiques et l'OMS annonce même en 1976 la première éradication d'une maladie infectieuse humaine : la variole. [(5)] De nombreuses autres maladies dont nous étions la cible d'épidémie régressent comme la rougeole, la grippe, la diphtérie ou le choléra.

Mais c'est aussi le début des premiers scandales liés à la vaccination comme le désastre de Lubeck, la vaccination contre l'hépatite B, ou encore plus récemment, ceux concernant le vaccin contre la méningite ainsi que celui contre le papillomavirus que nous verrons plus tard.

A ce jour, 56 vaccins ou conjugaisons de vaccins sont actuellement à la disposition de la population française. [(7)]

Commence alors la montée en puissance d'un mouvement contre la vaccination où modérant son utilisation, qui aujourd'hui au début du XXIème siècle semble avoir un grand nombre d'adeptes puisque qu'une pétition lancée par un membre de la communauté médicale, le docteur Joyeux a reçu à cette heure 771000 signatures.

1.2 La vaccination.

Avant de discuter sur les intérêts et les défauts de la vaccination, il convient de bien comprendre ce qu'est la vaccination, son principe, de quoi est composé un vaccin et quels sont ses principaux effets indésirables et contre-indications.

1.2.1 Définition de la vaccination

La vaccination est un moyen de prévention des maladies infectieuses qui consiste à introduire chez un individu, une préparation antigénique proche ou similaire à l'agent infectieux responsable de la maladie, de façon à produire une réponse immunitaire spécifique à cette maladie sans la contracter. Ceci afin de produire en cas d'exposition ultérieure, une protection efficace contre la maladie ou d'en atténuer les symptômes.

Pour cela, la vaccination s'appuie sur la capacité du système immunitaire à reconnaitre la structure exogène d'un agent pathogène et de la mémoriser permettant ainsi lors d'une exposition future d'activer plus rapidement les défenses spécifiques contre cet agent pathogène.

C'est une immunoprophylaxie active spécifique différée et durable.

La vaccination a prouvé tout au long de son histoire qu'elle était un outil de santé publique efficace du fait de sa facilité d'utilisation, de son faible coût et de ses résultats convaincants. [8][9]

1.2.2 Le système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble vaste composé de plusieurs acteurs :

- différentes cellules spécifiques,
- de tissus et d'organes.

Les agents pathogènes présentent à leur surface ou sécrètent des molécules considérées comme étrangères par l'organisme, les antigènes.

Les organes du système immunitaire sont appelés organes lymphoïdes et sont disséminés dans l'ensemble du corps humain. Le principal est la moelle osseuse, lieu de fabrication des globules blancs et notamment des lymphocytes.

Certains lymphocytes restent dans la moelle osseuse pour y poursuivre leur maturation, et deviennent des lymphocytes B. D'autres migrent et se différentient dans le thymus, ce sont les lymphocytes T.

Les lymphocytes circulent à travers le corps via le sang et la lymphe et se retrouvent dans de nombreux autres organes, ganglions, rate, plaques de Peyer intestinale etc à la recherche d'antigène à combattre.

Il existe deux types d'immunité pour se défendre contre les agents extérieurs :

- l'immunité innée, rapide mais non spécifique,
- l'immunité acquise, plus lente mais spécifique et qui permet la mise en mémoire de l'antigène.[10]

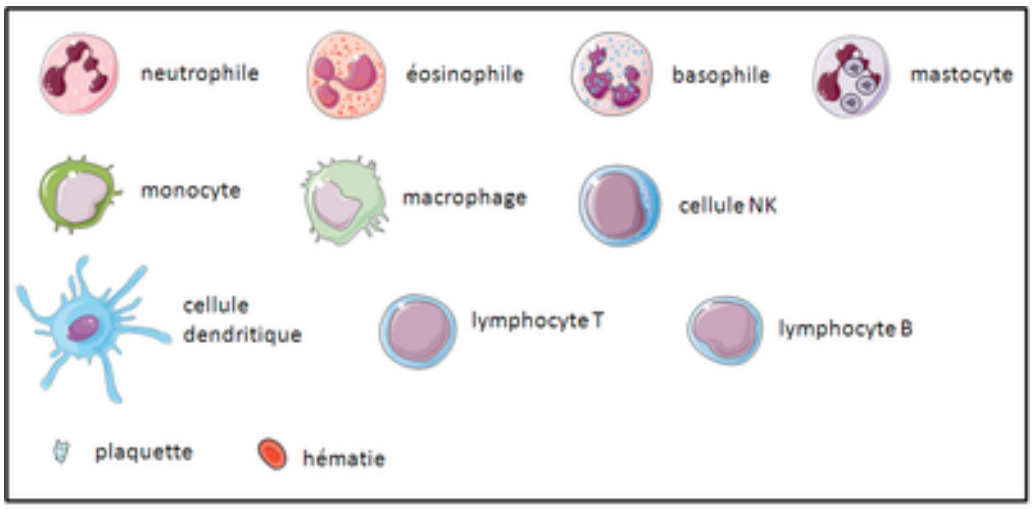

Figure 1 : les différentes cellules de l'immunité.

1.2.2.1 L'immunité innée

L'immunité innée correspond à la première ligne de défense contre les agents infectieux. Elle se met en place immédiatement et peut durer pendant 4 jours.

Encore une fois, différents modules participent :

- Des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse.
- Des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire.

La réponse immunitaire innée est induite par un signal de danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR et des molécules du non-soi appelées PAMP présent à la surface ou émis (toxine par exemple) par les microorganismes.

Les PRR sont exprimés au niveau de différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK, les polynucléaires et les mastocytes principalement. [11][12]

1.2.2.1.1 Les modules constitutifs

La barrière cutanéo-muqueuse correspond souvent au premier contact avec les agents pathogènes. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments : la peau et les muqueuses. [12]

1.2.2.1.1.1 La peau.

La peau est une barrière très efficace contre les intrusions d'élément extérieur. Elle est constituée d'un épithélium multi-stratifié kératinisé entourant toute la surface externe de l'Homme. Plusieurs rôles lui sont attribués :

- C'est tout d'abord une barrière mécanique au développement bactérien, virale et parasitaire, grâce à sa faible perméabilité et à sa desquamation quotidienne.
- Mais c'est aussi une barrière chimique présentant des protéines et des peptides antimicrobiens pouvant entraîner, une rupture mécanique et une déstructuration

enzymatique des membranes bactériennes ainsi qu'une séquestration de nutriment.

- Enfin, la peau est aussi une barrière biologique. En effet, elle présente une flore commensale qui est un ensemble de bactéries se situant à sa surface et jouant un rôle important de barrière. (12)

1.2.2.1.1.2 Les muqueuses.

A la différence de la peau, les muqueuses possèdent un épithélium uni- ou multi-stratifié non kératinisé et sont donc plus sensibles aux différentes attaques infectieuses.

Elles possèdent néanmoins un système de défense différent et efficace, le mucus. Ce dernier contient des sucres, que l'on appelle des leurres, car ce sont en réalité des récepteurs bactériens solubles. Il joue également un rôle de barrière mécanique formant une substance visqueuse emprisonnant les éléments étrangers et qui sera ensuite éliminée par exemple par expectoration. Finalement le mucus contient des substances antimicrobiennes tout comme la peau. (12)

1.2.2.1.2 Les modules induits

Une fois l'agent infectieux dans l'organisme, les modules induits prennent le relai. Après reconnaissance de l'agent infectieux, celui-ci est phagocyté par une cellule phagocytaire qui est à l'origine de l'envoi d'un signal danger. Ceci active alors une réaction inflammatoire à l'endroit où cette cellule est rentrée en contact grâce à la sécrétion de cytokine. (11)(12)

1.2.2.1.2.1 La phagocytose.

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes. C'est la phagocytose. Parmi les phagocytes on retrouve les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

La phagocytose peut se faire de deux manières différentes, suivant la résistance de la bactérie considérée :

- sans opsonisation, c'est-à-dire que l'on a une interaction directe entre le récepteur et l'antigène. La reconnaissance se fait grâce aux PRR membranaires qui sont
    - récepteurs MMR
    - récepteurs aux lectines,
    - et récepteurs scavengers,
- avec opsonisation, cette fois-ci une molécule intermédiaire est nécessaire pour jouer le rôle d'adaptateur. Il s'agit des opsonines.

La phagocytose se réalise en différentes étapes :

- Dans un premier temps, c'est l'opsonisation, étape présente ou non correspondant à l'attache des opsonines tout autour de la bactérie.
- Puis le chimiotactisme permet d'attirer les macrophages vers la bactérie opsonisée ou non et ceci grâce aux chimiokines.
- Ensuite, intervient la phase d'adhérence ou phase de phagocytose proprement dite, correspondant à la reconnaissance spécifique des opsonines ou antigènes présentes à la surface de la bactérie par des récepteurs de la membrane plasmique des macrophages.
- Cela conduit à la phase rhéologique, il y a formation de prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes qui enveloppent entièrement la bactérie. Il se constitue alors une vacuole, appelée le phagosome, dans laquelle se retrouve la bactérie

- Enfin, la phase de destruction s'enclenche. L'agent pathogène est digéré par fusion du phagosome avec des lysosomes contenant des agents destructeurs, formant ainsi le phago-lysosome. [11][12]

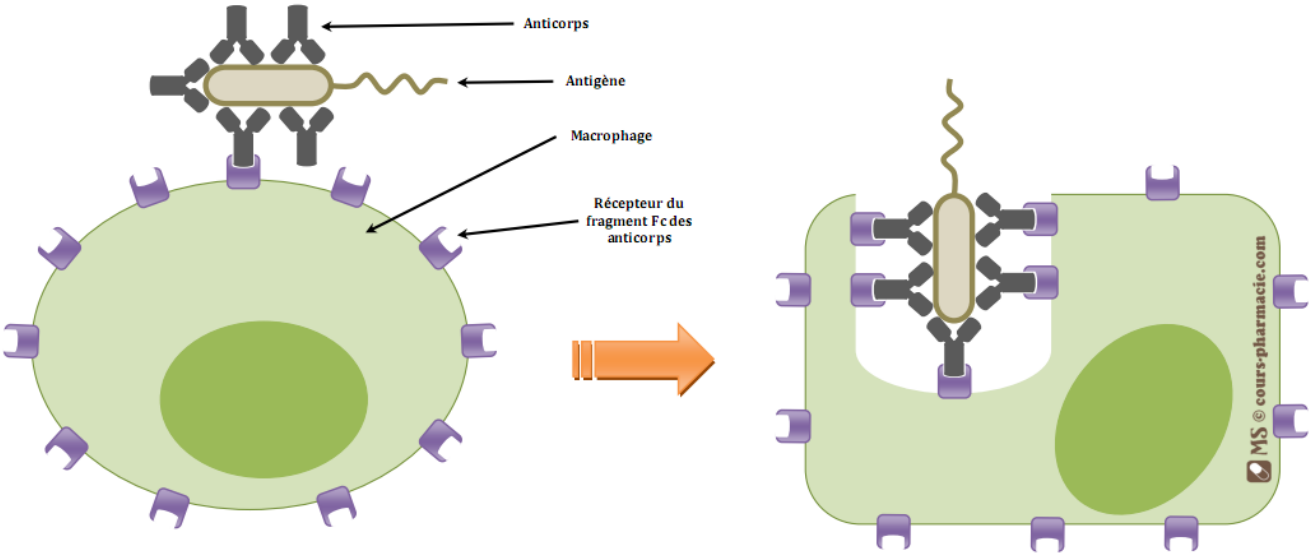

Figure 2 : La phagocytose. [12]

1.2.2.1.2.2 La réaction inflammatoire.

1.2.2.1.2.2.1 Sécrétion de cytokines.

Dans un premier temps, des cytokines sont libérées suite à l'activation du signal de danger induit par les cellules phagocytaires. Ceci déclenche alors la réponse inflammatoire, se traduisant par la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation.

Ces facteurs sont de trois types :

- Les cytokines pro-inflammatoires : le TNF-α, les chimiokines et les interleukines IL-1, IL-6, IL-12 et IL18 qui vont activer la réponse inflammatoire

- Les substances vasodilatatrices : le monoxyde d'azote (NO) et les prostanoïdes qui vont permettre aux cellules spécifiques de l'immunité une approche plus rapide du lieu d'agression.
- Les cytokines anti-inflammatoires : l'IL-10 et le TNF-β, jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique. [11][12]

1.2.2.1.2.2.2 Action des cytokines

Le TNF-α est très important, il va induire l'expression de molécules d'adhésion, notamment des sélectines et immunoglobulines, sur les cellules endothéliales et faciliter la diapédèse. Il est à l'origine de la coagulation du sang pour freiner la dissémination de l'agent pathogène notamment grâce à l'apparition sur l'endothélium des petites molécules qui vont favoriser cette coagulation dans les capillaires.

Les cytokines pro-inflammatoires produites lors de la phase aiguë de l'inflammation vont agir au niveau de différents organes :

- IL-1 va agir au niveau de l'hypothalamus, induisant la synthèse de prostaglandines à l'origine de la fièvre.
- Au niveau de la moelle osseuse il y aura induction de la synthèse de facteurs de croissance.
- IL-6 principalement mais aussi IL-1 et TNF-α vont activer le foie qui joue un rôle dans l'induction de la synthèse de protéines de la phase de réponse aigue de l'inflammation et notamment :
    - La protéine CRP qui joue le rôle d'opsonine en se fixant sur les microorganismes pathogènes. Elle est également utilisée en tant que marqueur de l'inflammation aigue, dosable dans le sang. En effet sa concentration augmente de 1000 fois lors d'une inflammation.
    - La protéine MBP a aussi un rôle d'opsonine en se fixant sur des résidus mannose présent à la surface des bactéries, et permet ainsi l'activation du complément.

Il y a également synthèse de fibrinogène et des facteurs du complément sous l'impulsion de IL-12 et IL-18, permettant ainsi la modulation de l'activation des lymphocytes T.

Enfin, il y a recrutement de cellules phagocytaires par chimiotactisme grâce aux chimiokines. En effet ce sont les macrophages et les cellules résidentes qui rentreront généralement en premier en contact avec l'agent pathogène. Il y aura ensuite recrutement des autres cellules immunitaires et particulièrement des cellules dendritiques qui jouent un rôle essentiel dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. [11][12]

1.2.2.1.2.2.3 La diapédèse.

La diapédèse correspond au passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles. Elle se fait en plusieurs phases :

- Tout d'abord, la phase de capture où il y a rapprochement de la cellule vers l'endothélium.
- Puis la phase d'adhésion labile et de roulement qui est due à des liaisons entre des sélectines exprimées par les cellules immunitaires et des mucines, qui sont des protéines fortement glycosylées, présentes à la surface de l'endothélium. Le but est de permettre à la cellule d'effectuer des roulements à la surface de la membrane endothéliale.
- Ensuite, la phase d'adhésion forte bloque la phase de roulement et est permise par des interactions supplémentaires entre des intégrines présentent à la surface des cellules phagocytaires ou des lymphocytes, et des immunoglobulines présentes à la surface de l'endothélium. Mais les intégrines rentrant en jeu dans cette liaison sont en temps normal sous forme inactive, et passent sous forme active uniquement après interaction entre des chimiokines exprimées de manière constitutive dans la membrane de l'endothélium et les récepteurs présents à la surface des cellules voulant le traverser.
- Enfin, la phase de transmigration correspond au passage de la cellule immunitaire à travers deux cellules endothéliales par dissociation locale des jonctions intercellulaires. [12]

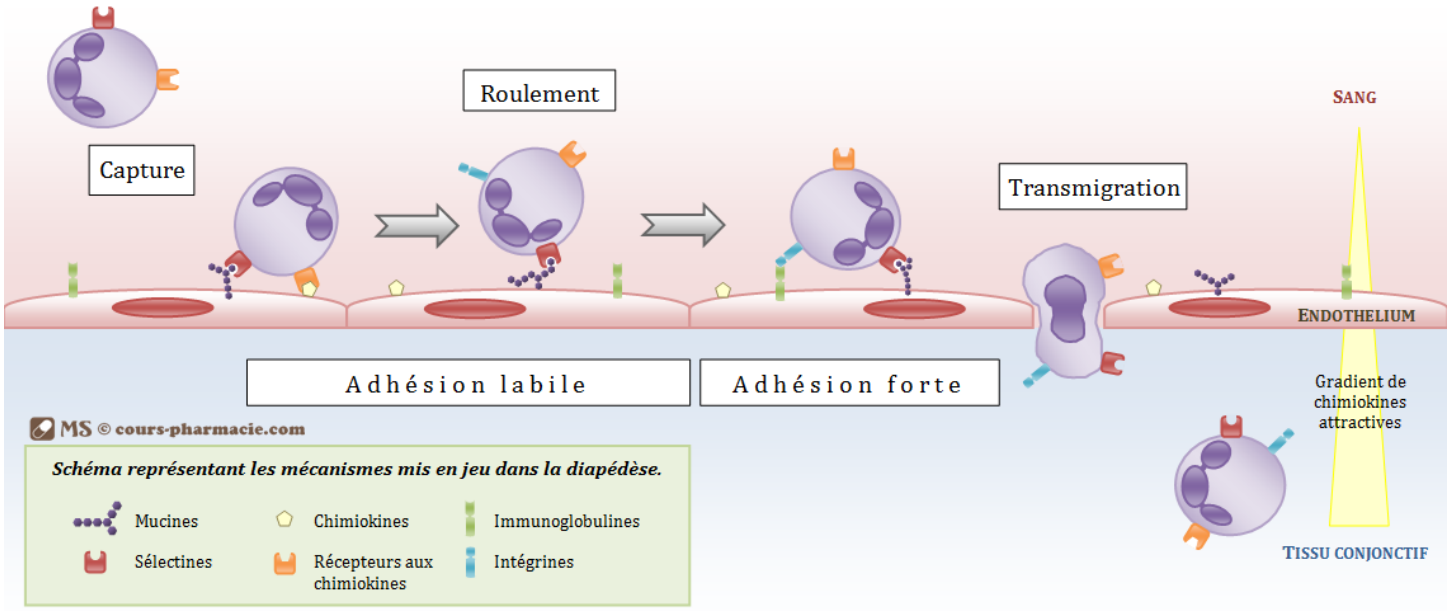

Figure 3 : La diapédèse. [12]

1.2.2.2 L'immunité acquise

L'immunité acquise met en œuvre les lymphocytes T, acteurs de l'immunité à médiation cellulaire, et les lymphocytes B, responsables de l'immunité à médiation humorale. Leurs propriétés et fonctions vont être différentes des protagonistes de l'immunité innée.

Il existe notamment deux grandes caractéristiques majeures propres à l'immunité adaptative :

- Tout d'abord, les gènes codant les récepteurs antigéniques des lymphocytes font l'objet d'une recombinaison somatique et aléatoire de l'ADN, appelée recombinaison V(D)J. Cela permet de reconnaitre une très grande variété d'antigène.
- Enfin, l'activation d'un lymphocyte s'accompagne d'une expansion clonale qui permet une réponse immunitaire spécifique forte contre un agent infectieux. Elle assure également la mise en place d'une réponse mémoire. D'où l'attribut d'immunité adaptative. (13)(14)

1.2.2.2.1 Rôle de l'immunité acquise

L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par l'immunité innée. Son rôle est d'amplifier la réponse immunitaire mais surtout de permettre une réponse spécifique à l'agent infectieux et donc plus efficace, mais également de mettre en place une réponse mémoire. Cette deuxième particularité a pour but de permettre une élimination plus rapide et efficace si l'antigène se représentait ultérieurement. [13][14]

1.2.2.2.2 Présentation de l'antigène

La première étape de l'immunité adaptative est la présentation de l'antigène aux lymphocytes. Les cellules de l'organisme, qui peuvent présenter des antigènes intracellulaires ou/et parfois extracellulaires, possèdent à leur surface des molécules du CMH.

Les antigènes intracellulaires sont présentés par les molécules du CMH de classe I, qui sont exprimées par l'ensemble des cellules de l'organisme sauf les neurones et globules rouges qui en sont dépourvus.

Les antigènes extracellulaires quant à eux ne sont présentés que par les molécules du CMH de classe II qui sont seulement exprimées par certaines cellules immunitaires appelées CPA, c'est à dire les cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B. [13][14]

1.2.2.2.3 L'immunité humorale

C'est la voie qui fait intervenir les lymphocytes B. Il existe deux méthodes pour les activer :

- Soit directement, en effet, les lymphocytes B possèdent des récepteurs spécifiques pouvant être activés directement par les antigènes.
- Soit indirectement, via les lymphocytes T CD4+ auxiliaires qui après avoir reconnu la partie antigénique de l'agent infectieux à la surface d'une CPA, active les lymphocytes B. C'est la voie majeure.

Une fois activé, les lymphocytes vont se différentier en deux types de cellules possibles :

- En plasmocytes sécréteurs des anticorps spécifiques de l'agent infectieux dans le but de reconnaitre et neutraliser l'agent infectieux.
- En lymphocytes B mémoire, à durée de vie longue, qui resteront dans la moelle épinière. Ils seront directement réactivés s'il y a un $2^{ème}$ contact avec l'antigène et pourront alors rapidement se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques de ce dernier.

Les anticorps permettent surtout de combattre les agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries et leurs toxines, en se liant aux antigènes et en les rendant plus faciles à capturer par les phagocytes et le complément. [15][16]

1.2.2.2.4 L'immunité cellulaire

Ce sont cette fois-ci les lymphocytes T qui vont agir dans cette voie. Il peut y avoir :

- présentation directe de l'antigène aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques,
- mais aussi aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires par les CPA.

Le rôle des lymphocytes TCD4+ auxiliaires est important puisqu'ils vont assurer la coordination de l'ensemble des lymphocytes B et T. Ils vont :

- Stimuler les lymphocytes B afin de produire de nombreux plasmocytes et des lymphocytes B mémoire.
- Mais également, stimuler les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui se différencient alors en lymphocyte T CD8+ cytotoxiques actifs. Ces derniers peuvent également se différentier en lymphocytes T CD8+ cytotoxiques mémoires qui pourront alors réactiver les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques lors d'un prochain contact avec l'agent infectieux.
- Enfin, les lymphocytes CD4+ auxiliaires peuvent se différencier en lymphocytes CD4+ auxiliaires mémoires. Ils pourront stimuler à nouveau les lymphocytes B mé-

moires, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques mémoires, ou se redifférencier en lymphocytes T auxiliaires CD4+. [17][18]

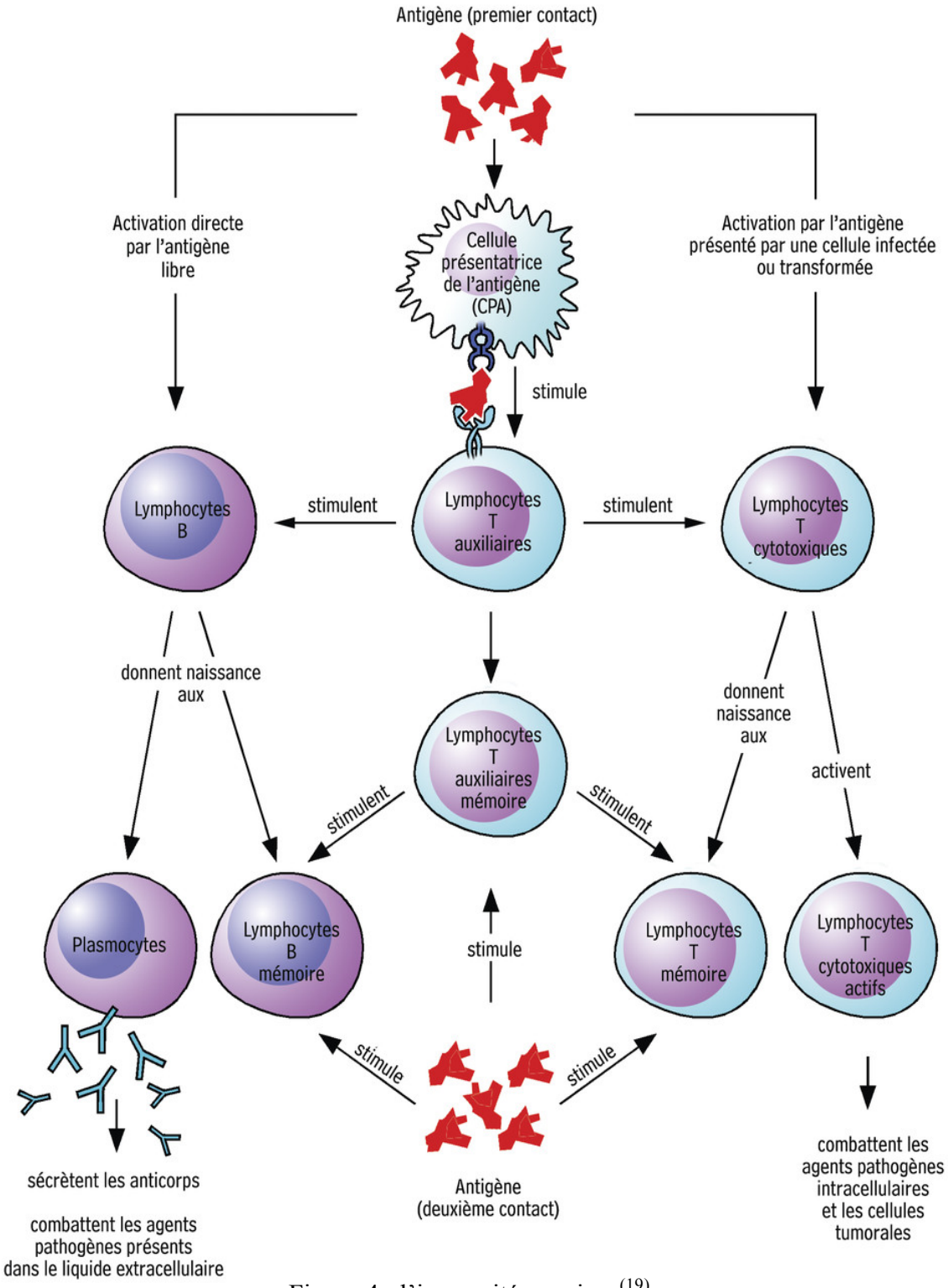

Figure 4 : l'immunité acquise. [19]

1.2.3 Principe de la vaccination

La vaccination préventive permet de réaliser une immunisation avant tout contact avec l'agent pathogène en utilisant la mémoire spécifique du système immunitaire et sa réactivité plus forte et vive lors d'un second contact avec l'agent infectieux de manière à prévenir des manifestations pathologiques. La vaccination permet donc de développer une protection active, spécifique de l'agent pathogène visé. [20]

L'immunogénicité d'un vaccin dépend des facteurs propres à l'antigène :

- Sa morphologie
- sa nature chimique
- sa masse moléculaire.

Mais également de la voie d'administration, de l'utilisation d'adjuvants et de facteurs propres au sujet récepteur. [20]

1.2.4 Un vaccin mais des hôtes différents

La réponse à un vaccin peut varier en fonction de nombreux critères dus au sujet récepteur :

- Ainsi son âge peut influer sur l'état de développement physiologique du système immunitaire, et sur la qualité de sa réponse.
- Des facteurs génétiques influent aussi sur la réponse immunitaire induite par les vaccins.
- Enfin, l'immunodéficience, qu'elle soit acquise ou congénitale, diminue généralement la réponse immunitaire, humorale, cellulaire ou les deux. [24]

1.2.5 Les rappels

Les vaccins permettent, nous l'avons vu, au corps, de se préparer à combattre une maladie sans la contracter en gardant en mémoire les antigènes spécifiques de cette dernière. Mais avec le temps la mémoire s'estompe et pour acquérir une immunité protectrice de base, deux ou plusieurs injections sont souvent nécessaires.

La primo-vaccination a pour but d'activer les lymphocytes B et la fabrication des anticorps puis de provoquer une mémoire immunitaire. L'intervalle entre les inoculations doit être suffisamment long pour amplifier la réponse immune. En effet, les rappels ont pour but d'augmenter de façon durable la production d'anticorps par la réactivation des cellules mémoire, gage d'une bonne protection à long terme.

Pour certains agents infectieux humains stables circulant dans la population, l'immunité induite par la vaccination est entretenue de manière naturelle. Mais la réduction du nombre des infections liées à l'amélioration de l'hygiène ou à l'augmentation de la couverture vaccinale, diminue les occasions naturelles de stimuler l'immunité. Il est donc important de bien faire ses rappels de vaccins tout au long de sa vie pour stimuler et former à nouveaux des cellules mémoires. [20]

1.2.6 Composition d'un vaccin

1.2.6.1 La partie immunisante

Nous l'avons vu plus haut, chaque vaccin va être constitué d'une partie immunisante identique ou proche de l'antigène caractéristique d'un agent infectieux. Le but est de provoquer une immunité contre cet agent sans contracter la maladie et pour ainsi s'en protéger. En fonction de la partie immunisante, nous aurons différents vaccins. [21]

1.2.6.1.1 Les vaccins antibactériens

Dans ce cas, la partie immunisante est constituée de bactéries vivantes mais dont la pathogénicité est atténuée ou tuée par un procédé physique ou chimique. (21)

Exemple : le BCG.

1.2.6.1.2 Les vaccins antiviraux

On observe le même principe que pour les vaccins antibactériens sauf qu'ici la partie immunisante est un virus vivant, mais atténué par passage successif sur des cultures cellulaires, ou inactivé. Ce type de vaccin est plus répandu que le précédent. (21)

Exemple : vaccin contre les rotavirus Rotarix®.

1.2.6.1.3 Les vaccins à sous-unités

Ce type de vaccin ne contient ni bactérie, ni virus, mais seulement des molécules antigéniques caractéristiques de l'agent infectieux qui vont être capables de stimuler le système immunitaire. Ces vaccins permettent d'immuniser contre une maladie infectieuse sans prendre le risque d'injecter l'agent pathogène atténué par exemple.

Elles sont obtenues :

- soit par extraction directe et purification,
- soit par synthèse chimique,
- ou grâce au génie génétique.

En fonction de la nature de ces molécules on distingue :

- Les vaccins protéiques, constitués de toxines atténuées ou anatoxines.
- Les vaccins polysaccharidiques, qui contiennent comme leur nom l'indique, un polysaccharide de la capsule bactérienne. Le vaccin contre le pneumocoque Pneumo23® en est un exemple.

- Enfin les vaccins conjugués dans lesquels les polysaccharides sont couplés à une protéine porteuse de façon à les rendre plus immunogènes que seuls. Le vaccin tétravalent contre les méningocoques de type A, C, W135 et Y en fait partie. [21]

1.2.6.1.4 Les vaccins associés

Les vaccinations peuvent être associées si leur nature rend cela possible. Ceci permet d'immuniser contre plusieurs maladies infectieuses en réduisant le nombre d'injection. Il en existe deux types :

- Les vaccins combinés qui sont mélangés dans la même seringue et inoculés en un seul point de l'organisme. Ce sont des associations de n'importe quels types de vaccins cités précédemment.
    - Vaccins hexavalents : Infanrix hexa® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, haemophilus type b, hépatite B)
    - Vaccins pentavalents : Infanrix penta®, Pentavac® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, haemophilus type b)
    - Vaccins tétravalents : Infanrix tetra®, Tetravac acellulaire®, Repevax®, Boostrix tetra® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire)
    - Vaccins trivalents : Revaxis® (Diphtérie, tétanos, poliomyélite), MMR Vax pro®, Priorix® (Rougeole oreillons, rubéole)
    - Vaccins bivalents : DT Vax® (Diphtérie, tétanos), Twinrix® (Hépatite A et B).
- Les vaccins simultanés qui eux sont administrés en des points différents de l'organisme et par des voies différentes. Deux critères sont nécessaires pour effectuer ce genre de vaccin :
    - La réponse immunitaire de chaque composante doit être au moins égale à celle du vaccin administré seul. Dans certains cas, il peut y avoir synergie antigénique et les résultats sont meilleurs que lorsque les vaccins sont injectés séparément. L'association n'est pas valable dans le cas contraire.

- Le fait d'associer les vaccins ne doit ni intensifier les réactions vaccinales, locales ou générales propres aux vaccins, ni provoquer un nouveau type inconnu de réactions vaccinales. [8][21]

L'intérêt des vaccins simultanés est surtout la synergie antigénique, c'est-à-dire que la réponse aux vaccins administrés simultanément est meilleure que celle de chaque vaccin administré seul. Par exemple, le Ghana a introduit simultanément le vaccin contre le rotavirus et celui conjugué contre le pneumocoque chez les nourrissons en 2012, dans le but d'améliorer plus rapidement la santé et la survie de l'enfant

1.2.6.2 Les additifs

Comme pour les médicaments, un vaccin a besoin de plusieurs produits indispensables à son fonctionnement en plus de la partie immunisante. Parmi eux, nous trouvons, les inactivateurs, les adjuvants et les conservateurs. [21]

1.2.6.2.1 Les inactivateurs

Ils sont indispensables si l'agent pathogène doit être inactivé par voie chimique. Les plus couramment utilisé sont le formaldéhyde et le β-propiolactone. [21]

1.2.6.2.2 Les adjuvants

Ils sont utilisés pour stimuler le système immunitaire. Ce sont eux en effet qui vont déclencher dans un premier temps l'immunité innée. L'intérêt des adjuvants est de réduire la quantité d'antigène nécessaire à une bonne immunisation. Il en existe de très nombreux :

- Les adjuvants minéraux dont le principal et plus décrié est l'aluminium sous forme d'hydroxyde ou de phosphate.
- Les adjuvants organiques comme ASO3 et MF59 qui sont des émulsions aqueuses de squalène stabilisé par un surfactant tensio-actif, le polysorbate.

- Enfin, les adjuvants mixtes comme l'ASO4 qui est un mélange d'hydroxyde d'aluminium et d'un dérivé de toxine bactérienne le MPL. [21]

1.2.6.2.3 Les conservateurs

Le but des conservateurs et d'éviter la prolifération bactérienne ainsi que celle des moisissures tant au cours de la fabrication du vaccin que dans le produit final.

Les plus couramment employés sont le thiomersal, le borax, le phénoxyéthanol et divers antibiotiques. [21]

1.2.6.3 Le milieu liquide

Ce milieu se doit être stérile. Les liquides autorisés sont :

- de l'eau pour préparation injectable (ppi),
- du sérum physiologique,
- de la solution tampon,
- des liquides plus complexes issus du milieu de culture.

On peut également retrouver des traces de molécules issues du milieu de culture comme l'albumine ou des ingrédients de culture cellulaire pouvant provoquer une réaction allergique chez les personnes sensibilisées. [8][21]

1.2.7 Voies et sites d'injections des vaccins

Il existe différentes voies et sites d'injection qui vont être fonction du type de vaccin et/ou du sujet receveur. Avant toute injection, il faut vérifier que la peau où l'on va piquer est propre, non lésée, sèche et désinfectée avec de l'alcool à 70° ou un antiseptique.

1.2.7.1 Voie parentérale

1.2.7.1.1 Voie intradermique

Plutôt rare, elle est utilisée pour le vaccin contre le BCG. Pour cela il faut étirer la peau entre le pouce et l'index. L'aiguille doit être presque parallèle à la surface de la peau avec le biseau orienté vers le haut. Il ne faut pas insérer l'aiguille de plus de 2 mm environ dans les couches superficielles du derme et cette dernière doit être visible au travers de l'épiderme pendant l'insertion. Une papule pâle apparaît en peau d'orange c'est le signe d'une injection correcte. [22]

1.2.7.1.2 Voie sous-cutanée

Les injections sous-cutanées doivent être administrées à un angle de 45 degrés. Chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, le site d'injection habituel pour cette voie est le tissu sous-cutané de la partie antérolatérale de la cuisse ou la région supérieure des triceps du bras si la première option n'est pas possible.

Les injections sous-cutanées chez les sujets âgés de 12 mois et plus sont habituellement réalisées dans le tissu sous-cutané de la région supérieure des triceps du bras. [23]

La zone de ponction est située sur la face postérieure du bras immédiatement en regard du muscle. Elle nécessite la recherche d'un reflux avant administration du vaccin pour éviter l'injection dans un vaisseau sanguin. Il est conseillé de pincer la peau pour une injection sous cutanée afin de minimiser les risques d'injection profonde.

1.2.7.1.3 Voie intramusculaire

Les injections intramusculaires de vaccins sont administrées à un angle de 90 degrés dans le muscle vaste externe de la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de moins de 12 mois.

Chez les sujets de 12 mois, cela se fait dans le muscle deltoïde sauf si la masse musculaire de ce dernier ne permet pas l'injection, dans ce cas on le fait dans le muscle vaste externe. [23] Le muscle fessier est généralement à éviter en raison d'une réponse immunogène diminuée.

Dans tous les cas, quel que soit le site d'injection, il faudra systématiquement pratiquer un reflux à la recherche d'une ponction veineuse accidentelle. [24]

Comme son nom l'indique, elle se pratique au sein d'un muscle. En effet, ces derniers sont richement vascularisés, ce qui assure un contact rapide avec le système immunitaire. Contrairement aux injections en sous cutanée, celles en intramusculaire nécessitent de tendre la peau. [24]

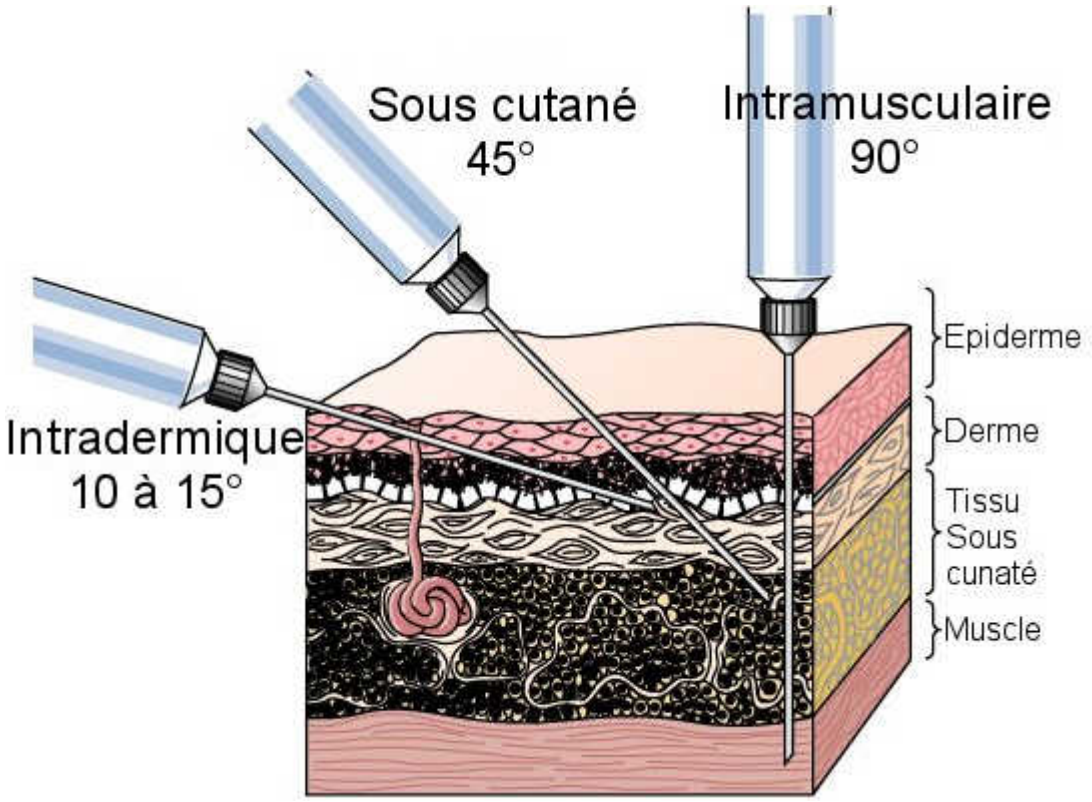

Figure 5 : les différentes voies parentérales d'injection d'un vaccin. [24]

1.2.7.2 Voie orale

Ces vaccins sont administrés par voie orale comme par exemple le vaccin contre les Rotavirus. Ils doivent généralement être administrés avant un vaccin injectable. (23)

1.2.7.3 Voie intra-nasale

La voie intra-nasale constitue une voie d'administration dans la cavité nasale du patient. Elle permet une mise en contact rapide du produit car l'épithélium nasal est très irrigué. Elle est de plus en plus utilisée pour administrer des vaccins car elle permet une grande facilité et rapidité de vaccination à travers une population. Il existe au Canada, un vaccin contre la grippe par voie intra-nasale. (24)

1.2.8 Précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables des vaccins

Comme tout médicaments ou actes médicaux, les vaccins aussi ne sont pas sans danger et peuvent se révéler néfastes s'il n'y a pas respect de certaines règles. Dans tous les cas, la possibilité de vacciner ou non une personne sera discutée au cas par cas en fonction de chaque vaccin et de la situation clinique rencontrée.

1.2.8.1 Précautions d'emploi

L'administration des vaccins doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës.

Le contrôle de l'asthme doit être optimisé avant l'administration de tout vaccin.

Une personne devant être mise sous traitement immunosuppresseur doit se faire vacciner avant la prise de ce traitement. Il reste possible de vacciner une personne prenant un traitement immunosuppresseur après arrêt de ce traitement et attente d'un temps allant d'un à six mois en fonction des médicaments pris. (25)

1.2.8.2 Contre-indications

La vaccination est contre-indiquée chez une personne ayant déjà eu une réaction anaphylactique à la suite de l'administration de ce même vaccin et chez une personne ayant une hypersensibilité établie immédiate ou anaphylactique à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.

De même, les personnes immunodéprimées ou souffrantes d'une maladie d'immunodéficience tel que le SIDA ne doivent pas recevoir de vaccin contenant des souches vivantes atténuées.

De plus, Les vaccins vivants sont contre-indiqués pour une personne dont le traitement immunosuppresseur ne peut pas être arrêté.

Enfin, La grossesse constitue une contre-indication aux vaccins vivants atténués puisqu'il existe un risque pour le fœtus.

1.2.8.3 Effets indésirables

Il ne sera abordé ici que les effets indésirables généraux de la vaccination. D'une façon générale, une réaction immunitaire provoquée peut entraîner :

- Un état fébrile transitoire.
- Une inflammation locale.
- Une douleur au point d'injection.
- Un léger œdème.
- Une fatigue plus importante que de coutume. [24]

1.3 La Vaccination en France.

Même si le sujet de la thèse est assez général sur la vaccination, il me semble important de faire un point rapide sur la vaccination en France, quelle est sa politique vaccinale, quels sont ceux obligatoires ou seulement recommandés, à quoi ressemble le calendrier vaccinal français ?

1.3.1 La politique vaccinale française

Selon l'article L. 3111-1 du code de la santé publique, « 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 ».

Le calendrier vaccinal fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales générales et des recommandations vaccinales particulières propres à des conditions spéciales ou à des expositions professionnelles.

Le Comité technique des vaccinations du Haut conseil de la santé publique est rattaché à la Commission spécialisée maladies transmissibles. Il regroupe des experts de différentes disciplines et propose des adaptations du calendrier vaccinal.

Les missions de ce comité sont :

- assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins, d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques,
- étudier le rapport bénéfice-risque individuel et collectif et médico-économiques relatives aux mesures envisagées,
- proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal. [26]

1.3.2 Les vaccins obligatoires

En France, la législation oblige la population en général à se faire vacciner contre certaines maladies infectieuses. De plus, la profession ainsi que le lieu de vie peuvent constituer une obligation à certaines vaccinations.

1.3.2.1 Dans la population générale

Les articles L. 3111-2 et L. 3111-3 du Code de la santé publique fixe le nombre de vaccins obligatoires à trois :

- la diphtérie,
- le tétanos,
- la poliomyélite.

Qui dit articles de loi dit sanctions en cas de non-respect. Les personnes en infraction s'exposent à un refus d'inscription en collectivités d'enfants d'âge préscolaire, à des amendes et peines d'emprisonnement sauf en cas de contre-indications médicales reconnues.

En contrepartie, en application de l'article L. 3111-9 du CSP, l'État prend en charge les conséquences des accidents vaccinaux liés aux vaccinations obligatoires. [26][27]

1.3.2.2 Chez certains professionnels

Le Code de la santé publique rend obligatoire des vaccinations pour certains personnels particulièrement exposés à des agents biologiques :

- soit du fait d'activités sur des agents biologiques comme par exemple les professionnels travaillant en laboratoire manipulant des souches vivantes d'agent infectieux,
- soit du fait d'expositions générées par l'activité professionnelle sans que celle-ci ait des agents biologiques pour objet. La vaccination contre l'hépatite B est ainsi obligatoire pour les professionnels de santé travaillant dans un hôpital. [26][27

1.3.2.3 En fonction du lieu d'habitation

Cela va concerner surtout les départements et régions d'outre-mer et notamment la Guyane. En effet la vaccination contre la fièvre jaune y est obligatoire pour les résidents et pour tous les voyageurs adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an. [26]

1.3.3 Les vaccins recommandés

Il y a donc en France au final, peu de vaccins obligatoires. Il existe pourtant de très nombreux vaccins qui restent pour la plupart recommandés.

Encore une fois, ces recommandations vont être fonction du lieu de travail, de la situation sanitaire ou encore de sa situation géographique.

1.3.3.1 Les vaccins recommandés en général

En général et pour toute la population, les autorités recommandent les vaccins suivants contre : la coqueluche, Haemophilus influenzae de type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, le pneumocoque , le méningocoque ainsi que les rappels diphtérie, tétanos et poliomyélite qui ne sont pas obligatoire mais juste recommandés.

Ensuite, dans quelques cas particuliers, certains vaccins seront également recommandés comme par exemple la vaccination anti-pneumococcique et la vaccination contre la grippe chez des personnes atteintes de certaines maladies chroniques et chez les sujets âgés. [26]

1.3.3.2 Les vaccins recommandés en fonction de la profession

Encore une fois, cela est fonction de la profession exercée mais généralement cela concerne les vaccins comme la grippe pour les professionnels de santé, la leptospirose et la rage pour les professionnels de la forêt, la rougeole et la varicelle chez les professionnels au contact des enfants. [26]

1.3.3.3 Les vaccins recommandés pour les voyageurs

Certains pays vont être à risque pour certaines maladies qui ne sont pas présentes en France. De ce fait, le comité des maladies liées au voyage et des maladies d'importation élabore des recommandations sanitaires pour les voyageurs.

En plus des vaccinations obligatoires et recommandées en France, il est conseillé en fonction du pays visité les vaccins suivant : l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques, la fièvre jaune, la fièvre typhoïde, l'hépatite A, la méningite à méningocoque A, C, Y, W135 pour les principaux

1.3.4 Le calendrier vaccinal français de 2017

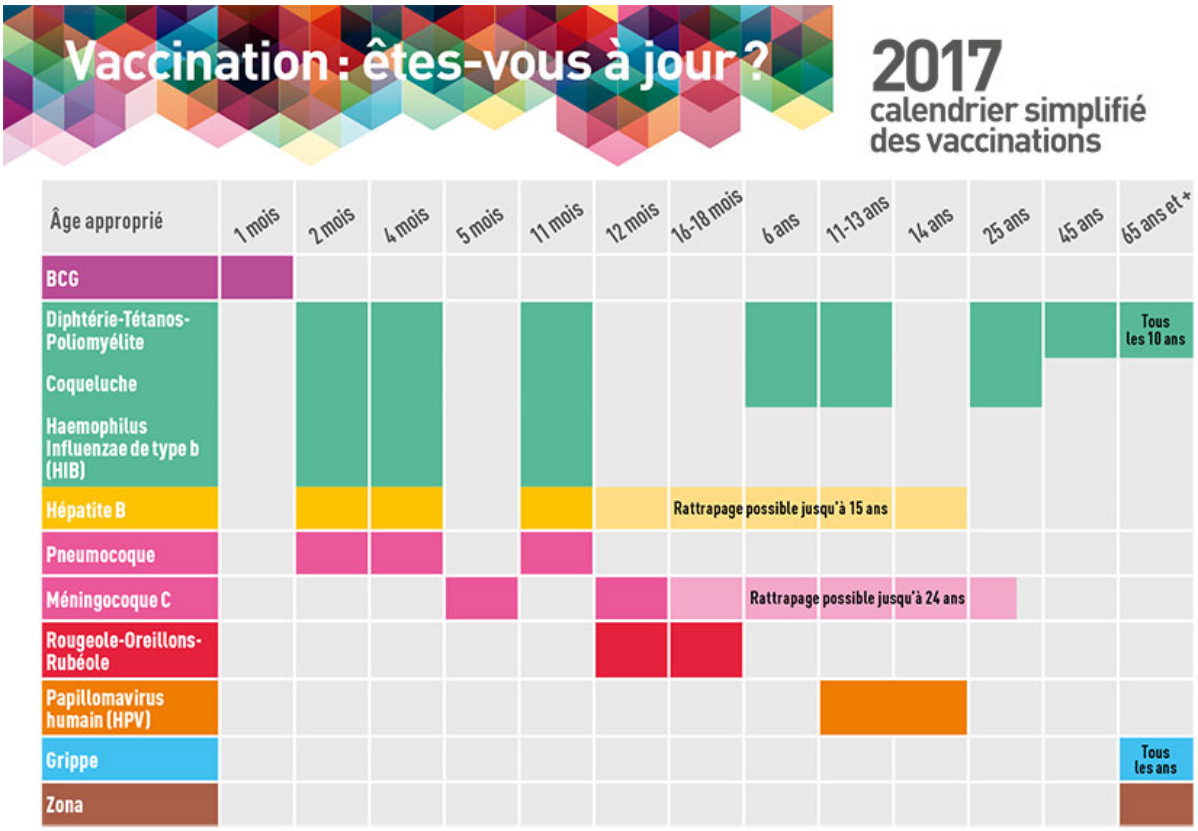

Figure 6 : Le calendrier vaccinal français 2017.

1.4 Les bénéfices de la vaccination.

Nous avons vu que la vaccination que nous connaissons est apparue récemment puisqu'elle ne date que d'un peu plus d'une centaine d'années. Pourtant nous allons voir les formidables progrès et bénéfices que celle-ci a permis à notre espèce.

1.4.1 Une protection individuelle mais aussi collective

Certes, la vaccination est un acte individuel qui va protéger l'individu qui se vaccine contre une maladie infectieuse. On pourrait alors penser que c'est un geste purement égoïste. Et pourtant il n'y a pas plus altruiste que la vaccination car en se protégeant soi-même, on va protéger les non vaccinés.

En effet, un seuil de protection collective indirecte que l'on appelle « l'effet troupeau » apparaît dès qu'un certain seuil de couverture vaccinal est atteint. Ce seuil dépend du coefficient de reproduction de la maladie infectieuse considérée. Plus la maladie est contagieuse, plus ce coefficient est élevé, et par voie de conséquence, plus le taux de couverture vaccinal doit être important pour contrôler la maladie.

Tableau 1 : Corrélation entre coefficient de contagion et pourcentage de population à vacciner pour certaines maladies infectieuses. [29]

Maladie	Coefficient de reproduction	% de population à vacciner
Rougeole	15-17	93-95%
Diphtérie	5-6	83%
Haemophilus influenzae	2-20	50-95%
Hépatite B	(bas risque) 4 (haut risque) 8 (très haut risque)	10 % 75% 90%

1.4.2 Une amélioration des conditions de vie humaines

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, les vaccinations sauvent la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde. Les chiffres et faits sont spectaculaires. En effet les grandes campagnes de vaccination lancée depuis Pasteur ont conduit à l'éradication de la variole. On a observé dans le monde, une baisse de 99% des cas de poliomyélite entre 1988 et 2003, une baisse de 40% des cas de rougeole entre 1999 et 2003. En France, l'incidence des oreillons est passée de 859 à 9 cas pour 100 000 habitants entre 1986 et 2013. (30)

Tous ces exemples sont suivis par bien d'autres puisque de nombreuses maladies ont régressé et nous le verrons plus en détails plus tard.

La vaccination est la thérapie inventée par l'homme qui a sauvé le plus de vies dans l'histoire de notre espèce. (3)

1.4.3 Autres bénéfices de la vaccination

Certes les vaccins contribuent à faire baisser le taux de mortalité dans le monde, mais ils permettent également de réduire le coût de ces maladies pour les systèmes de santé publique ainsi que les foyers.

En effet, la vaccination permet une baisse de la prise en charge financière des agents de santé, des coûts hospitaliers et ambulatoires lié aux maladies infectieuses et leurs complications au fur et à mesure que leurs incidences décroissent.

De plus, les maladies infantiles infectieuses sont sources potentielles de stress pour les familles, contraignant un parent actif à interrompre ses activités professionnelles pour rester au chevet d'un enfant malade. Un enfant vacciné ne développe pas de maladie et ses parents peuvent continuer à travailler. A l'échelle d'une personne on ne voit pas forcément la répercussion économique que cela peut avoir. Mais prenons l'exemple de la maladie d'Ebola en Afrique, certains pays ont maintenu des couvre-feux de plusieurs jours pour essayer de contrôler la maladie, des marchés ont été fermés et la population invitée à rester chez elle. Si une

épidémie se déclare en France et que des décisions de ce genre devaient être prises. Les pertes économiques seraient de l'ordre de milliard d'euros.

Enfin des études prouvent que la vaccination améliore les capacités cognitives, la force physique et la réussite scolaire des enfants. Elle apporte donc des bénéfices à long terme pour l'individu. [31]

1.4.4 Bénéfices des vaccins au cas par cas

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse transmise par les gouttelettes émises lors de la toux. Elle est causée par des bactéries appartenant aux espèces *Bordetella pertussis* ou *Bordetella parapertussis*.

1.4.4.1 La coqueluche

La coqueluche revêt de nombreuses formes différentes pouvant aller d'une toux banale à des accès de toux mal tolérés, entrainant des difficultés respiratoires importantes, une asphyxie, des apnées et des bradycardies.

Souvent banales chez les adultes, ce sont les nourrissons qui sont les plus à risques de complications d'où l'importance d'être vacciné pour l'entourage proche.

Le vaccin a été introduit en France en 1926. Avant son introduction, on dénombrait 550000 cas par an. Il n'y en avait plus que 1000 par an en 2000. [3][32][33][34]

1.4.4.2 La diphtérie

La diphtérie est une maladie infectieuse due à une Corynébactérie du complexe diphtheriae. Ces bactéries sont capables de produire la toxine diphtérique, qui est responsable des manifestations cliniques de la maladie. Elle est hautement contagieuse, transmise directement par voie respiratoire, par l'intermédiaire des gouttelettes de salive.

Après une période d'incubation de deux à cinq jours, la maladie se manifeste typiquement par de fausses membranes d'aspect blanchâtre qui recouvrent les amygdales et peuvent obstruer le larynx, accompagnées d'une fièvre, d'une tuméfaction du cou et de maux de tête.

Dans les cas les plus graves, la toxine diphtérique peut aussi entrainer une paralysie du système nerveux central ou des muscles respiratoires et de la gorge, entraînant la mort par asphyxie.

Introduit en 1923, le vaccin a permis de passer de 45000 cas par an avant la vaccination à zéro aujourd'hui en France. Les seuls cas recensés entre 1989 et 2002 concerné des personnes de retour de voyages et non vaccinés. Ce vaccin est obligatoire en France et présente donc une couverture importante de 91% ce qui explique que la maladie ait disparu de notre pays. Mais ce n'est pas le cas partout en Europe, en Espagne, un garçonnet de 6 ans est mort de la diphtérie en 2015. [3][32][33][34]

1.4.4.3 La grippe

La grippe est une infection respiratoire aiguë causée par le virus *influenza*. Il existe trois types de virus *influenza*, dénommés A, B et C. Seuls les virus A et B ont une importance épidémiologique, particulièrement le virus A en raison de sa variabilité, qui lui permet de déjouer les défenses immunitaires de l'homme.

Les principales pandémies connues sont la grippe espagnole de 1918 à 1920, responsable de 30 à 100 millions de morts, la grippe asiatique de 1957 à 1958, celle de Hong Kong de 1968 à 1969, et enfin la grippe A H1N1 entre 2009 et 2010. La fin de la dernière pandémie de grippe a été annoncée par l'OMS le 10 août 2010.

C’est une maladie grave qui tue de 300000 à 500000 personnes chaque année dans le monde. Le virus se transmet directement par voie respiratoire, via des particules de salive et surtout d'aérosols émis lors de la toux ou des éternuements. Il résiste assez bien dans le milieu extérieur ce qui explique la possibilité d'une transmission manuportée d’où l’importance de l’hygiène des mains dans la transmission de cette maladie.

Après une incubation de 24 à 48 heures, le début de la grippe est typiquement brutal et se caractérise par une fièvre élevée, des frissons, une asthénie intense, des courbatures, des céphalées, des douleurs diverses. On observe souvent des signes d’irritation laryngo-trachéale, bronchitique ou conjonctivale. La létalité peut être élevée aux âges extrêmes de la vie et chez les sujets atteints de certaines maladies : affections respiratoires, cardiovasculaires ou rénales chroniques, diabète.

D’où l’importance du vaccin contre la grippe pour les catégories de populations concernées. Ce vaccin est assez décrié car les virus de la grippe variant chaque année, ce dernier peut se révéler plus ou moins efficace puisqu’il est élaboré à partir des souches de l’épidémie précédente. Si entre deux épidémies les mutations ont été trop importantes, alors le vaccin est moins efficace. Cependant, il permet de réduire les risques de complications de la maladie et d’en atténuer les symptômes. Ainsi une personne non vaccinée à dix fois plus de chance de développer un syndrome de Guillain-Barré qu’une personne vacciné.

Pourtant en France, de plus en plus de personnes concernées par ce vaccin refusent de le faire. Le taux de couverture est passé de 62.5% en 2004 à 60% en 2009, à 50% en 2012 et enfin à seulement 46.1% en 2014. Mais les chiffres restent en faveur du vaccin, à l’hiver 2011, 71 décès ont été enregistrés, les patients avaient en moyenne 55 ans et aucun n’était vacciné. [3][32][33][34]

1.4.4.4 L'Haemophilus influenzae de type b

Egalement appelé bacille de Pfeiffer, c'est une bactérie de la famille des *Pasteurellacae* et de la classe des *Gamma Proteobacteria*. Les infections à Haemophilus influenzae de type b ou HiB sont fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants avant 5 ans. Il se transmet par voie aérienne et ses principales complications sont les méningites, les épiglottites, les septicémies et les pneumonies.

Le taux de couverture du HiB est de 89% en France ce qui explique que l'incidence de cette maladie a énormément chuté depuis l'introduction du vaccin en 1992. On n'observe quasiment plus de cas chez les enfants avec une incidence de 0.40 cas pour 100000. En revanche le taux est un peu plus élevé pour les adultes, 1.6 cas pour 100000 personnes en 2011. [33][34]. Aux Etats-Unis, le nombre de cas est passé de 20000 par an avant l'introduction du vaccin en 1982 à 165 cas en 1997 soit une chute de 99.8%.[29]

1.4.4.5 L'hépatite A

L'hépatite A est une maladie du foie due à un virus transmis par ingestion d'eau ou d'aliments souillées par les matières fécales d'un individu malade. Après une incubation de deux à six semaines, on observe le plus souvent un ictère, de la fièvre et un état de fatigue parfois prolongé. Il arrive que dans les formes les plus sévères, la réalisation d'une transplantation du foie soit nécessaire. Même si les mesures d'hygiène de l'eau et des aliments permettent de réduire le risque de contamination, le meilleur moyen de prévention contre l'hépatite A est aujourd'hui la vaccination. En effet, il n'existe pas de traitement curatif antiviral.

Des épidémies dues à la contamination de l'eau ou des aliments peuvent se déclarer brutalement, comme celle survenue à Shanghai en 1988 qui a touché près de 300 000 personnes

Les vaccins contre l'hépatite A contiennent des virus de l'hépatite A inactivés et sont très efficaces et généralement bien tolérés. Les pays dit développés comme la France ont un très faible taux d'incidence de l'hépatite A, la plupart des cas font état de personnes non vac-

cinés de retour de voyage dans des pays d'incidence plus forte. C'est pourquoi ce vaccin est conseillé au voyageur. [32][34][35]

1.4.4.6 L'hépatite B

L'hépatite B est une maladie du foie due au virus de l'hépatite B. Ce dernier se retrouve dans les liquides biologiques comme le sang, le sperme, les sécrétions vaginales. Ces modes de transmission sont les relations sexuelles, le contact avec le sang, la transmission de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement.

La maladie se manifeste au bout de plusieurs années. Les symptômes étant le plus souvent un ictère, une décoloration des selles, de la fatigue et un malaise qui peut persister plusieurs mois. Dans un cas pour 1.000, l'infection peut évoluer en hépatite fulminante, mortelle dans 80 % des cas. L'hépatite B chronique peut aussi évoluer vers la cirrhose ou le cancer du foie.

On estime qu'en France, environ 280000 personnes sont contaminées et que 1300 en meurent chaque année. C'est une maladie à haut risque pour les personnels de santés, les toxicomanes et les voyageurs.

On estime que chaque année, la vaccination contre l'hépatite B permet d'éviter 3 à 29 cas d'hépatites fulminantes dont 90% sont mortelles et 12 à 147 cirrhose et cancer du foie.

La couverture pour au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B à l'âge de 6 mois est passée de 61 % à 86 % chez les enfants nés respectivement en 2008 et 2011.

Cependant, la couverture vaccinale contre l'hépatite B est très insuffisante chez les adolescents et les adultes, moins de la moitié étant vacciné. [32][33][34]

1.4.4.7 La poliomyélite

La poliomyélite est une infection provoquée par le *poliovirus* dont il existe trois types, poliovirus de types 1, 2 et 3. Ils appartiennent au genre *Entérovirus*.

Le réservoir est strictement humain. La transmission peut se faire :

- soit directement par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée,
- soit indirectement par ingestion de produits contaminés par les selles d'un malade.

L'infection peut être pratiquement inapparente ou se traduira par de la fièvre, des céphalées, une sensation de malaise, des troubles gastro-intestinaux, une raideur de la nuque et du dos. Dans les cas les plus grave, le virus peut gagner les tissus nerveux et provoque un handicap irréversible.

Etant un vaccin obligatoire en France, le taux de couverture vaccinal est très élevé, c'est-à-dire de 91%. Le nombre de cas est passé de 4000 avant la commercialisation du vaccin en 1952 à 0 aujourd'huis.

Grâce à la vaccination, la poliomyélite pourrait être l'une des prochaines maladies éradiquées dans le monde même si l'on assiste à une recrudescence des cas notamment en Syrie depuis le déclenchement de la guerre civile en 2013. [32][33][34]

1.4.4.8 La rage

La rage est une maladie infectieuse due à un virus du genre *Lyssavirus*, présent dans la salive de nombreux animaux, porteur du virus, en fin de maladie. La transmission survient le plus souvent après la morsure par un animal contaminé, par griffure ou encore léchage sur une peau lésée ou sur une muqueuse.

Le virus va modifier le fonctionnement du système nerveux. Les symptômes les plus courants sont une dysphagie, de l'anxiété et l'agitation. L'hydrophobie qui est l'un des plus connue n'est pas toujours présente. L'issue est toujours fatale en l'absence de traitement après exposition ou lorsque la maladie est déclarée.

La rage est à l'origine de quelque 55 000 décès annuels dans le monde, le plus souvent suite à une infection transmise par un chien enragé. En France, Aucun cas de rage humaine acquise sur le territoire français métropolitain n'a été rapporté depuis 1924 alors que c'était un fléau auparavant.

Le vaccin de la rage est à part car c'est l'un des seul utilisé en France a titre seulement curatif et non préventif. Il est conseillé à titre préventif seulement aux voyageurs en partance pour des destinations isolées et dans lesquelles ils prévoient un séjour prolongé. Il leur permet seulement d'avoir plusieurs jours pour rejoindre le centre antirabique le plus proche en cas de morsure car un traitement s'avère quand même nécessaire.

Tout de même, environ 17 millions de personnes reçoivent un traitement après exposition à des animaux chez lesquels on soupçonne la rage chaque année. La rage reste une maladie très présente dans le monde et dont le coût pour la société est exorbitant. [32][36]

1.4.4.9 Rougeole, Oreillons, Rubéole

La rubéole est une maladie due à un virus de la famille des *Togaviridae*. C'est une maladie sans gravité se transmettant par voie aérienne et caractérisée par de la fièvre et l'apparition de petit bouton sur le visage puis le tronc et les extrémités. Mais elle peut se révéler extrêmement délétère chez la femme enceinte. En effet le virus est capable de passer le placenta et d'entraîner des malformations fœtales irréversibles. D'où l'importance de la vaccination pour l'entourage d'une femme enceinte surtout si elle n'est pas vaccinée. Grâce à la vaccination, la rubéole a quasiment disparu en France et la rubéole congénitale est extrêmement rare avec moins de 10 cas par an soit un ratio de moins de 2 pour 100000 grossesses. [32][33][34]

Les oreillons sont une maladie due à un *Paramyxovirus*. La transmission se fait directement par voie aérienne et se caractérise par une inflammation de la glande parotide et de la fièvre. Mais dans certains cas, les testicules, les ovaires le pancréas, les méninges et le cerveau peuvent être touché entraînant des complications neurologiques graves ou une stérilité chez l'homme. On observe une nette régression de la maladie depuis la vaccination. Aux Etats-Unis par exemple on est passé de 159202 cas avant la vaccination en 1962 à 612 soit

une baisse de 99% du nombre de cas. Malgré cela on observe toujours des petites épidémies d'oreillons même dans les pays avec une couverture vaccinale élevée et chez des sujets ayant suivi correctement le protocole vaccinal. [32][33][34]

La rougeole est une maladie virale due à un *morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae*. Elle se transmet :

- directement via les particules de salive contaminées ou le pflügge,
- indirectement via des aérosols émis par une personne malade et en suspension dans l'air ou des objets contaminés.

C'est pourquoi c'est une maladie extrêmement contagieuse, une personne malade peut potentiellement contaminer 17 autres personnes. C'est énorme, à titre d'exemple, une personne grippée contamine au maximum 2 autres personnes. C'est une maladie à déclaration obligatoire.

Les symptômes caractéristiques sont de la fièvre, une toux intense, un écoulement nasal puis une conjonctivite. Enfin apparaissent les boutons, d'abord sur le visage puis comme pour la rougeole, sur le tronc puis les extrémités. L'augmentation de la couverture vaccinale observée depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 1983 pour tous les nourrissons, a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole jusqu'en 2008. Avant l'introduction du vaccin en 1963, on comptait environ 550000 cas par an en France, on est à environ 1000 cas par an de nos jours. [3][32][33][34]

Ces trois maladies, en France, sont combattues dans un même vaccin. Le taux de couverture vaccinal est de 72% en moyenne mais on observe de grandes disparités. En effet les enfants nés après 2012 ont un taux proche de 90% alors que les adolescents et adultes de plus de 15 ans présente un taux de moins de 70%. Cela s'explique par le changement de la politique vaccinale pour ce vaccin à la fin des années 1990 et début 2000 qui fit chuter le taux de couverture vaccinale. La conséquence fut l'apparition d'une épidémie de rougeole entre 2008 et 2012. 23000 cas ont été déclarés notamment chez des nourrissons mais également chez des adolescents et adultes. Ils ont engendré 1000 pneumopathies graves, 30 complications sévères de types encéphalites ou myélites et dix décès. Tout cela aurait pu être réduit voir évité si la

couverture vaccinale avait été plus importante. A titre d'exemple, les pays scandinaves comme la Norvège ou la Suède qui présentent en taux de couverture vaccinale de plus de 95% n'observent plus de cas de rougeole, oreillon et rubéole. [3][33][34]

1.4.4.10 Le tétanos

C'est une maladie infectieuse particulière puisque le réservoir n'est ni humain, ni animal mais est représenté par la terre. Elle est due à une toxine produite par une bactérie, *Clostridium tetani*, présente dans la terre et les fécès animales. La contamination se fait via une plaie cutanée ou toute autre effraction permettant à la bactérie de pénétrer dans l'organisme pour s'y multiplier. Les symptômes les plus manifestes sont des contractures généralisées entrainant une véritable tétanisation de l'ensemble des muscles du corps. Mal pris en charge, cette maladie est souvent mortelle.

Etant un vaccin obligatoire, le taux de couverture vaccinale comme pour la diphtérie et la poliomyélite est proche de 91%. Le nombre de malade est passé de 25 cas par million d'habitants en France en 1946 à 0.27 aujourd'hui. Les cas sont rares et concernent souvent des personnes âgées adeptes du jardinage et dont la vaccination n'est pas à jour. [32][33][34]

J'espère avoir apporté aux lecteurs des informations claires sur ce qu'est un vaccin et l'avoir convaincu de leurs bénéfices majeurs au fur et à mesure de leurs différentes découvertes. Même si je m'apprête à passer à une partie plus controversée de la vaccination, j'invite le lecteur à découvrir l'annexe numéro trois qui résume pour moi à elle seule, l'intérêt majeur de la vaccination pour notre espèce.

2 Controverses et risques de la vaccination.

Nous l'avons vu précédemment, la vaccination est un atout majeur de la santé publique. Outre les nombreux bénéfices de cette dernière, nous avons également réalisé de nombreuses économies financières mais aussi épargné un grand nombre de vies humaines. Malgré cela, et depuis les prémices de la vaccination, des personnes de plus en plus nombreuses se méfient voire s'opposent à la vaccination. En effet en France une étude menée par l'INPES démontre la perte de confiance des français en elle. [37]

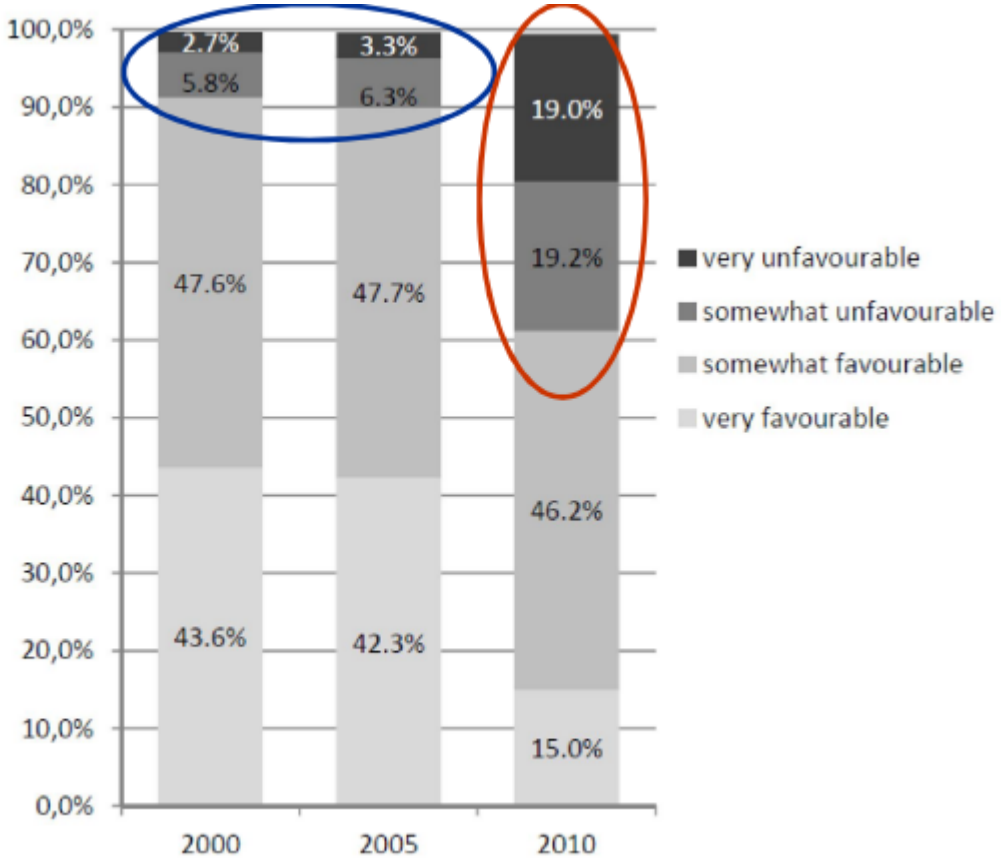

Figure 7 : L'évolution de la confiance des français âgé de 18 à 75 ans dans la vaccination entre 2000 et 2010. [37]

La figure 7 est très claire sur l'évolution de la confiance des Français dans la vaccination. En l'espace de 10 ans seulement, le nombre de personnes très défavorable et assez défavorable ont été multipliés respectivement par six et environ trois. C'est un résultat atterrant. L'objet de cette seconde partie est de comprendre pourquoi les vaccins ont-il perdu autant en popularité et quels sont les arguments des « anti-vaccins » pour les rejeter.

2.1 Vaccination : scandale et perte de confiance.

2.1.1 Les différents scandales liés à la vaccination

Depuis la découverte de la vaccination moderne, des erreurs de fabrication ou des mauvaises utilisations de vaccins sont à l'origine de différents scandales sanitaires qui ont terni l'image de la vaccination et cela dès l'époque de Jenner.

2.1.1.1 La vaccination contre la variole

Dès les prémices de la vaccination, de nombreuses personnes se sont opposées à la vaccination contre la variole. En effet la variolisation n'avait pas que des adeptes notamment dans les autorités religieuses et même officielles. En effet, en 1798, la Société Royale de Londres refusa d'imprimer le rapport de Jenner sur ses expérimentations réussies avec l'inoculation de la vaccine. Il dut le faire à ses frais et sa victoire se ne fit qu'au prix d'une intense propagande. (38)

Mais cela ne suffit pas et parfois des émeutes anti vaccination contre la variole ont éclaté devant le manque d'information des populations cibles ou de leurs dirigeants. La plus violente eu lieu au Brésil en 1904. Le médecin Oswaldo Cruz est à l'origine d'une campagne intensive de vaccination contre la variole qui a débouché sur de nombreuses émeutes voire une situation quasi insurrectionnelle à Rio de Janeiro. (37)

2.1.1.2 Le désastre de Lübeck

Ce scandale connu sous le nom de désastre de Lübeck eut lieu en 1930 dans la ville du même nom dans le nord de l'Allemagne. Le directeur de l'hôpital général, le professeur Deycke et le médecin chef du département de santé, le docteur Alstädt, ont décidé d'organiser une vaste campagne de vaccination des nouveaux nés de la région contre la tuberculose.

Des souches de BCG sont envoyées par l'institut Pasteur de Paris mais la préparation du vaccin est réalisée en laboratoire à l'hôpital de Lubeck. Plus de 250 enfants sont vaccinés au cours des premières semaines mais très rapidement, des premiers cas de développement de la maladie se manifestent. Devant l'importance du nombre, la campagne de vaccination est stoppée. Au final, 73 décès sont à déplorer et 135 enfants développent la tuberculose mais survivent. Le gouvernement allemand lance aussitôt une enquête et deux scientifiques sont missionnés. Après 20 mois d'expertise, leur rapport ne met pas en cause les souches de BCG remises par l'Institut Pasteur mais la méthode de réalisation des vaccins dans le laboratoire de Lubeck. En effet, de mauvaises manipulations ont permis la contamination des préparations vaccinales par une souche virulente de la tuberculose.

Ce scandale eut un retentissement important au niveau mondial. En Allemagne, la confiance dans la vaccination fut mise à mal pendant plusieurs décennies et ce n'est bien qu'après la seconde guerre mondiale que le vaccin contre le BCG fut à nouveau distribué. [38]

2.1.1.3 Le scandale de l'hépatite B

Au début des années 1990, l'hépatite B est devenue le problème numéro un de santé publique mondial. L'OMS lance une grande campagne de vaccination, reprise alors par le gouvernement français de l'époque. Cependant à partir de 1994, une rumeur circule mettant en lien la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de maladie démyélinisantes comme la sclérose en plaque par exemple. Devant l'ampleur du phénomène, de nombreuses études épidémiologiques sont lancées. Le 1er octobre 1998, le programme de vaccination des élèves de 6ème est brutalement suspendu par le ministre de la santé du moment, Bernard Kouchner. La peur du vaccin s'installe et les médias titre même à l'époque : « vaccination : erreur médicale

du siècle ». Ce n'est qu'en 2004 avec notamment la conclusion de deux études que le vaccin contre l'hépatite B sera réhabilité.

En effet, le premier rapport, celui de Hernan reconnait un lien entre le vaccin de l'hépatite B et la sclérose en plaque seulement chez les populations qui avait plus de 18 ans au moment de la vaccination et dont la maladie s'est déclarée plus de trois ans après l'injection.

Le second rapport, celui de Kidmus, qui a suivi une cohorte de nourrissons et d'enfants de moins de 16 ans ayant présenté un épisode aigu de démyélinisation, conclut à un rapport bénéfice-risque positif dans la vaccination contre le virus de l'hépatite B chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.

Ces rapports ont permis la mise en place de nouvelles recommandations de ce vaccin qui est désormais recommandé chez les nouveaux né et enfants et seulement chez les adultes à risques de contact avec ce virus. [33][40]

Très récemment, après 17 ans d'instruction judiciaire, la justice a conclu le 9 mars 2016 à un non-lieu sur l'enquête contre le vaccin de l'hépatite B.

2.1.1.4 Les interrogations sur le papillomavirus

Le vaccin contre le papillomavirus humain est récent puisqu'il n'est disponible sur le marché français que depuis 2006. Les papillomavirus humains sont nombreux, on en connait près de 200. Deux groupes existent :

- certains se développent au niveau de la peau et sont à l'origine des verrues,
- d'autres infectent les muqueuses génitales et oro-pharyngées et sont principalement transmis lors des rapports sexuels, ce sont des MST. En fonction des types de virus et de la personne infectée, ces derniers peuvent être bénins, à l'origine de condylomes ou verrue génitale voir dans les cas les plus grave de cancer, notamment du col de l'utérus des dizaines d'années après la première contamination.

Deux vaccins sont sur le marché, le Gardasil®, contenant les souches HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, et le Cervarix®, contenant les souches HPV 16 et HPV 18. Ces quatre

souches sont à l'origine de la plupart des cancers du col de l'utérus. Dans le nouveau calendrier vaccinal français, ce vaccin est recommandé aux adolescentes n'ayant pas eu de rapport sexuel, âgées de 11 à 14 ans, avec rattrapage possible jusqu'à 19 ans.

Dès sa mise sur le marché, ce vaccin a été controversé. En effet les opposants à la vaccination ont soulevé plusieurs points :

- Tout d'abord, que l'on n'avait pas assez de recul pour voir si ce vaccin était efficace. En effet le cancer du col utérin met des années à se développer, entre quinze et vingt ans. Cependant, il est en effet trop tôt pour parler de l'efficacité ou non de ce vaccin, il n'est pas obligatoire et reste le choix de la jeune fille en question. Enfin, des études montrent que le risque de dysplasie de haut grade, autrement dit de lésions précancéreuses est en baisse auprès de jeune femme ayant reçue au moins une dose de vaccin entre l'âge de 16 et 26 ans comparé au jeune femme n'ayant reçu aucune dose. Ces résultats sont encourageants.

- De plus, on sait qu'il existe au moins treize souches de HPV potentiellement oncogènes. Certes les vaccins ne proposent que deux ou quatre souches, mais ces dernières sont à l'origine de plus de 70% des cancers de col de l'utérus. Ce n'est certes pas du 100% mais cela permet d'éviter déjà un grand nombre de cas.

- Mais encore, certaines personnes craignent que la vaccination, qui n'est pas efficace à 100%, fasse croire aux femmes vaccinées qu'elle sont immunisées et n'ont plus à faire de frottis pour détecter la maladie. Là encore j'insiste sur le fait que la vaccination est un atout majeur mais qu'il n'empêche pas l'éducation de la population en matière de santé publique. C'est aux autorités de bien faire comprendre via des campagnes claires que les vaccins protègent mais ne sont pas infaillibles. Les tests de dépistages cytologiques sont indispensables et devraient même être obligatoires. Dans les pays scandinaves où cela est le cas, le nombre de cancers chez les femmes âgées de 25 à 65 ans a chuté de 80%.

- Enfin, des cas d'effets secondaires gênants ont été rapportés. En France en avril 2014, l'ANSM enregistrait 203 cas sérieux et 4 décès sur 2 millions de jeunes filles vaccinées soit 0.01% des cas. Chaque vie humaine est importante et chaque décès est une perte terrible. Mais la prévalence de ce cancer au niveau mondial et de 6.4 pour 100.000 femmes. Ce qui fait que sur nos 2 millions de jeunes filles vaccinées, 128 pourrait mourir d'un cancer du col de l'utérus si elles n'étaient pas vaccinées. Même si cela semble dure à dire en regard des personnes décédées, 4 décès avérés au lieu de 128 hypothétiques, cela reste bénéfique en faveur du vaccin. [33][41][42]

Pour conclure sur ce très controversé vaccin, une étude américaine vient appuyer l'intérêt de la vaccination contre le papillomavirus humain. Les auteurs ont recherché les papillomavirus 6, 11, 16 et 18 dans les frottis vaginaux de femmes de 14 à 59 ans prélevées entre 2003 et 2006, donc avant l'introduction du vaccin. Puis, ils ont fait de même sur des frottis prélevés entre 2007 et 2010, alors que le vaccin était recommandé à partir de l'âge de 11 ans. Leurs observations ont été que chez les femmes de 14 à 19 ans, la prévalence des virus avait chuté de 56 % depuis l'introduction du vaccin, passant de 11,5 % à 5,1 %. Pour les femmes de plus de 19 ans, aucune différence significative n'a été constatée. Ce résultat démontre une bonne efficacité du vaccin, supérieure même à celle attendue, puisque 30 % seulement des jeunes filles concernées ont reçu les trois doses recommandées de vaccin.

Selon les auteurs, trois explications peuvent expliquer ces résultats prometteurs :

- la mise en place d'une immunité collective qui diminue la circulation des virus,
- une protection conférée par un schéma de vaccination même incomplet,
- un changement non détecté dans les comportements sexuels de jeunes femmes. [41]

2.1.2 La perte de confiance

Comme nous l'avons vu en préambule de cette seconde partie, il est indéniable qu'un nombre accru de français est plutôt réticent voir opposé à la vaccination de nos jours. Comment expliquer cela ?

2.1.2.1 Quels sont les déterminants individuels de la vaccination ?

La littérature scientifique a montré que sur le plan cognitif, la décision d'un individu à se faire vacciner va résulter d'un arbitrage intuitif entre les risques et les bénéfices perçus par la vaccination et notamment :

- Les risques concernant les effets secondaires potentiels, documentés ou imaginés, des vaccins, mais aussi leurs coûts.
- Les bénéfices liés à l'efficacité et à l'utilité perçue de la vaccination en question.
- Enfin également de la perception de la maladie et en particulier sa gravité et de la peur qu'elle inspire.
-

2.1.2.2 Comment expliquer cette perte de confiance ?

Deux principaux phénomènes permettent d'expliquer la multiplication récente des controverses autour des vaccins et des campagnes de vaccination.

2.1.2.2.1 Perte de la confiance institutionnelle

Le premier résulte d'une crise de confiance croissante vis-à-vis des pouvoirs publics en général et des autorités sanitaires en particulier. Il y a donc une perte en la confiance institutionnelle et nous savons que la bonne ou mauvaise réception de l'information dépend dans une large mesure de la confiance que l'on accorde aux sources de cette information.

De plus, la confiance institutionnelle est longue à acquérir, il faut une répétition durable des actions et des preuves démontrant que l'institution est digne de confiance.

Mais elle est au contraire très facile à perdre, une seule action défavorable suffit à ébranler un sentiment de confiance durement acquis au cours du temps.

Cela s'applique très bien à la vaccination, chaque fois qu'un accident se produit, les taux de couverture chutent et mettent plusieurs années à retrouver le niveau d'antan. (37)

2.1.2.2.2 Explosion du nombre de sources

En effet, depuis plusieurs décennies l'accès à l'information est devenue plus facile. Internet notamment a permis la diffusion du savoir au plus grand nombre. Mais cela n'a pas que des avantages. Il est devenu très facile de publier et de partager à des vitesses folles des informations fausses et mensongères. Il est parfois très difficile d'accéder ou de vérifier les sources des écrits publiés. Cette émergence des médias électroniques est à l'origine d'une augmentation des thèses conspirationnistes contre la communauté scientifique et notamment la vaccination. (37)

2.2 Vaccins : seuls responsables de la régression des maladies infectieuses ?

Parmi les premiers arguments des personnes réticentes aux vaccins, on trouve l'amélioration des conditions de vie de l'humanité depuis la révolution industrielle et une meilleure connaissance des maladies et de leurs transmissions.

2.2.1 Amélioration des conditions de vie

Il est indéniable que depuis le XVIIIème siècle, les conditions de vie humaine se sont considérablement améliorées. La mise en place de réseau de récupération des eaux usées ainsi que l'éducation de la population en matière d'hygiène a permis de diminuer un grand nombre de maladie notamment celle liées au péril fécal.

De plus, la découverte de la pénicilline puis de nombreux autres médicaments de la classe des antibiotiques ont permis de lutter efficacement contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne.

Enfin, l'augmentation du niveau de vie de la population en général à permis à l'accès pour tous à une nutrition de meilleure qualité et plus variée.

Tous ces progrès ont participé à faire diminuer les maladies infectieuses cela est sûr, tout comme ils ont permis de rallonger l'espérance de vie de la population.

Cependant est ce qu'à eux seuls, ces améliorations permettent d'expliquer la diminution des maladies infectieuses ? Oui, prônent les anti-vaccin mais ce n'est pas l'avis général.

Ainsi l'OMS répond plutôt : « Les maladies contre lesquelles nous pouvons nous faire vacciner réapparaîtront si nous mettons fin aux programmes de vaccination. Même si une meilleure hygiène, le lavage des mains et l'eau potable contribuent à protéger les populations contre les maladies infectieuses, de nombreuses infections peuvent encore se propager, quel que soit notre degré de propreté. Si les gens ne sont pas vaccinés, des maladies devenues rares, telles que la poliomyélite et la rougeole, ressurgiront rapidement. » [(43)]

Et cela s'est déjà vérifié à de nombreuses reprises. Certain dirons que seuls sont concernés les pays en voie de développement où les structures et l'éducation sanitaire ne sont pas encore au point. Pourtant c'est bien en France, pays ou le réseau sanitaire et les notions de propreté sont bien ancrées, qu'il y a eu une épidémie de rougeole entre 2008 et 2012. Les conditions de vie de la population n'avaient pas changé alors que le taux de vaccination des enfants contre la rougeole avait diminué depuis les années 1990.

2.2.2 Meilleures connaissances des maladies

Il est vrai que depuis Pasteur et sa théorie des « germes », la découverte du monde microbien et son étude a permis de connaitre en détail de nombreuses maladies. Ainsi, nous sommes capables de connaitre le réservoir de certains micro-organismes, leurs modes de transmission, comment éviter leur dissémination et comment les détruire. C'est ainsi que beaucoup en sont venue à se dire que de nombreuses maladies infantiles étaient au final bé-

nignes puisque peu mortelles et qu'elle étaient un passage obligé de la vie. Cependant, les maladies telles que la rougeole, les oreillons et la rubéole sont potentiellement graves et peuvent entraîner de sérieuses complications à la fois chez les enfants et chez les adultes, parmi lesquelles la pneumonie, l'encéphalite, la cécité, le syndrome de rubéole congénitale voir la mort. Ces conséquences peuvent être terrible, pour le futur de ces enfants et générer beaucoup de souffrance pour lui-même et pour sa famille ainsi qu'entrainer un coût important à la société. A défaut de vaccination contre ces maladies, les enfants sont inutilement vulnérables.

2.3 Les risques des vaccins

Comme n'importe quel acte de santé, les vaccins ne sont pas sans risque. Mais il est de plus en plus relaté que ces risques sont trop lourds au regard des bénéfices de la vaccination. Le but de cette partie est de faire le point de manière la plus objective possible.

2.3.1 Un même produit pour des individus génétiquement différents

En médecine classique, lors de la mise en place d'un traitement, il y a toujours optimisation des posologies. Elles ne sont pas toujours les même en fonction des individus. Pourtant il est vrai qu'en ce qui concerne la vaccination ce n'est pas le cas.

2.3.1.1 Le système HLA

Mis à part les jumeaux homozygotes, chaque individu nait avec un génome qui lui est propre. Nous avons tous, sauf anomalie génétique, la capacité d'instaurer une réponse immunitaire innée identique mais notre réponse immunitaire adaptative peut être différente à cause du système HLA, c'est cela qui fait notre originalité. Ce système est constitué par un ensemble de marqueurs présents sur les leucocytes et quasiment sur l'ensemble de nos cellules. Il est très polymorphe puisqu'il est représenté par quatre grands groupes :

- A, B et C constituant la classe I et présent sur l'ensemble des cellules.

- D subdivisé en DP, DQ, DR correspondant à la classe II et présent que sur les cellules de l'immunité.

Les groupes A, B, DQ et DR sont les plus importants et ils sont eux même divisés en sous-groupes correspondants à un identifiant moléculaire.

Exemple : A_1, A_2 …

Au cours de greffe, ce système doit être harmonisé au mieux pour éviter justement le rejet du greffon. Cela explique que plus un donneur est proche génétiquement d'un receveur et plus il y a de chance de compatibilité. (21)

2.3.1.2 Rôle du système HLA

Nous avons vu que lors de la réaction immunitaire adaptative, les lymphocytes T via les CPA et les lymphocytes B sont capables de reconnaitre des antigènes étrangers et d'enclencher une réaction immunitaire. Tout cela est possible grâce au système HLA. En effet ce sont via leurs différents marqueurs que ces cellules vont être capable de reconnaitre des molécules du soi et du non soi et d'enclencher ou non des réactions immunitaires efficaces. Plus une personne présentera un système HLA polymorphe, et plus elle pourra reconnaitre d'antigènes différents. (41)

2.3.1.3 Le système HLA et la vaccination

Le problème des vaccins résulterait de sa composition. En effet, le produit est identique alors que nous l'avons vu, chaque individu présente un système HLA différent. Ainsi face à un même antigène, il peut y avoir de très bon, de moyen, de mauvais voir de non répondeur. Et donc pour un même vaccin, on ne répondra pas tous de la même façon. (41)

Il est indéniable que de ce fait un vaccin ne protège pas à 100%, mais ça nous le savions déjà. Comme nous l'avons vu plus haut, chaque individu est génétiquement différent et donc réagit différemment aux vaccins, mais également à d'autres produit comme notamment les médicaments. Pour autant, je ne pense pas que cela constitue un rejet de la vaccination. On

sait adapter le traitement d'une personne malade, on peut en faire autant avec les vaccins comme nous le verrons plus tard.

2.3.2 Risques dus aux composants des vaccins

Nous avons vu au cours de la première partie les différents constituants des vaccins. De nombreux produits parmi ces derniers sont décriés.

2.3.2.1 Les inactivateurs

Ces substances sont nécessaires pour inactiver le pouvoir pathogène des agents infectieux utilisés. Parmi elles, deux sont très controversées :

- Le β-propiolactone a un effet mutagène et induit des cancers chez le rat et notamment des sarcomes au point d'injection. Très peu utiliser, cet inactivateur était surtout présent dans le vaccin antigrippal Fluvirine® retiré en France depuis 2005.
- Le formaldéhyde, classé comme cancérigène de classe I et qui est de plus susceptible de modifier la structure des sites antigéniques du produit qu'il est sensé inactiver.

2.3.2.2 Les adjuvants

Comme vu précédemment, ces substances sont destinées à renforcer la réponse immunitaire de l'hôte. Ainsi, cela permet d'utiliser moins de partie immunisante. Cependant, plusieurs adjuvants utilisés sont extrêmement critiqués. [21][44]

2.3.2.2.1 L'aluminium

L'aluminium est employé depuis les années 1950 en tant qu'adjuvant dans les vaccins notamment sous sa forme hydroxyde. Il ne présente aucune fonction physiologique au niveau du corps humain mais peut être véhiculé par une protéine sanguine, la transferrine. Normalement, cette dernière transporte le fer, mais elle possède une forte affinité avec l'aluminium. Celui-ci peut donc facilement pénétrer à l'intérieur des cellules possédant des récepteurs à la transferrine et notamment au niveau du cerveau et des muscles. Une fois dans la cellule, l'aluminium interfère avec le métabolisme du fer et induit une augmentation de la synthèse de récepteurs à la transferrine, augmentant de ce fait sa propre concentration intracellulaire. De plus, l'aluminium étant proche du magnésium dans la classification périodique, il entre avec lui en compétition au niveau de certains sites enzymatiques qu'il peut alors bloquer. [21]

Les conséquences de cette accumulation d'aluminium dans les cellules seraient des troubles musculaires et cérébraux, il pourrait être notamment à l'origine de la myofaciite à macrophage. Chez certain sujet, l'aluminium s'accumulerait dans les macrophages au niveau du muscle du site d'injection provoquant les symptômes caractéristiques de cette maladie qui sont de fortes douleurs musculo-articulaires, un état de grande fatigue et des troubles de la concentration. [21][44][45]

Même si l'on connait la toxicité de l'aluminium, peu d'études concrètes sur le sujet ont été réalisées. L'une des plus connue a été conduite sur des nourrissons prématurés nourris par des perfusions de solutions nutritives contenant ou non de l'aluminium. Il a été prouvé qu'à l'âge de 18 mois, un retard mental a touché les enfants ayant ingéré de l'aluminium. Les vaccins contiennent en moyenne 900 à 1400 µg d'aluminium alors que la norme pour l'eau potable est de seulement 100 µg par litre. Même si aucune étude ne prouve réellement que l'aluminium présent dans les vaccins est toxique pour la santé, il reste toutefois très controversé. La solution serait peut-être de la remplacer par le phosphate de calcium, produit qui est physiologique au corps humain, bien toléré, non toxique, peu coûteux et fait un excellent adjuvant. [21][45][46]

2.3.2.2.2 Le squalène

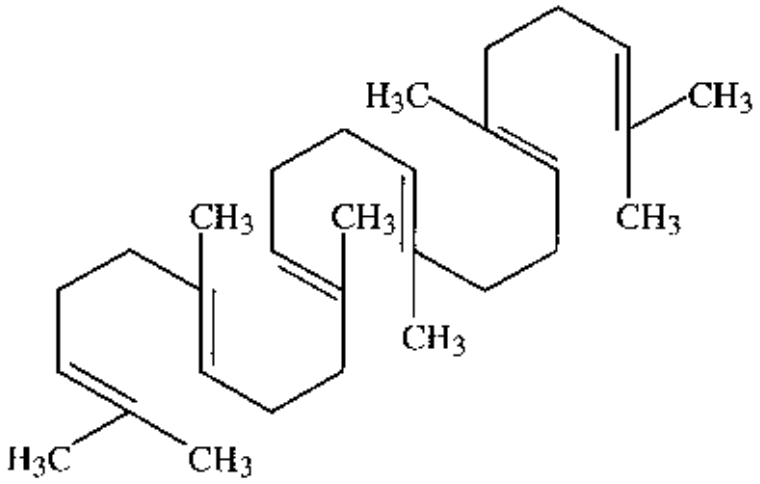

Figure 8 : Formule chimique du squalène. [47]

Le squalène est utilisé dans peu de vaccin. Ce n'est pas un adjuvant en lui-même mais mélangé avec un stabilisant, le polysorbate. C'est une substance que l'on trouve à l'état naturel dans les plantes, chez l'animal et chez l'homme. Il est extrait de l'huile de poisson, en particulier de l'huile de foie de requin avant d'être purifié en vue de son utilisation. Très décrié, il serait responsable de narcolepsie, de réduction de taille de l'utérus, d'atrophie des follicules ovariens et de l'absence de corps jaune. Il est de plus mis en cause dans un accident post vaccinal ayant touché les soldats américains lors de la guerre du golfe. [21][44][48]

Cependant, depuis 1997, 22 millions de doses de vaccins, contenant du squalène associé au polysorbate, ont été administrées. Ces vaccins contiennent en moyenne 10 mg de squalène par dose et aucune réaction indésirable grave n'est à déplorer. De plus, des études cliniques ont été effectuées chez des nourrissons sans soulever d'inquiétudes quant à leur innocuité. Enfin concernant l'affaire de la guerre du golfe, un rapport publié a avancé que certains des vétérans, qui avaient reçu des vaccins contre le charbon, avaient développé des anticorps antisqualène à l'origine de leurs incapacités. On sait aujourd'hui que ces vaccins ne contenaient pas de squalène. [48]

2.3.2.3 Les conservateurs

Comme leurs noms l'indiquent, les conservateurs inhibent la croissance des contaminants bactériens et fongiques qui peuvent être introduits au cours de la fabrication du vaccin ou de son utilisation, notamment pour les vaccins sous forme de flacon multidoses comme celui contre la fièvre jaune. Là encore, plusieurs substances sont décriées

2.3.2.3.1 Le thiomersal

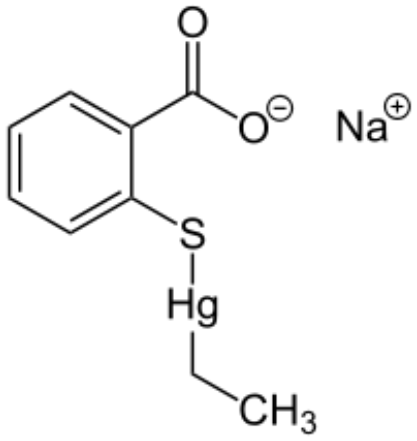

Figure 9 : Formule chimique du thiomersal. [49]

Utilisé entant que conservateur depuis les années 1930, Le thiomersal est un composé renfermant de l'éthyl-mercure employé pour éviter toute croissance bactérienne ou fongique dans certains vaccins inactivés présentés en flacons multidoses. Le mercure n'est retrouvé à l'état de trace mais ce dernier peut rompre les ponts disulfures entre deux acides aminés d'une protéine est ainsi modifier sa structure. Ces modifications de structure pourraient hypothétiquement être délétères pour la santé et certaines personnes verraient un lien entre le thiomersal et l'autisme. [21][44]

Cependant, l'OMS a surveillé pendant plus de 10 ans les données scientifiques ayant trait à l'utilisation du thiomersal comme conservateur dans les vaccins, en particulier par le biais de son groupe consultatif d'experts indépendants, le Comité Consultatif Mondial de la

Sécurité Vaccinale. A chaque rapport, la conclusion a été identique : rien ne permet de penser que la quantité de thiomersal utilisée dans les vaccins présente un risque pour la santé. D'autres groupes d'experts indépendants comme par exemple, le United Kingdom Committee on Safety of Medicine ou l'Agence européenne pour l'Evaluation des Médicaments, sont parvenus à des conclusions analogues. (50)

2.3.2.3.2 Le borate de soude

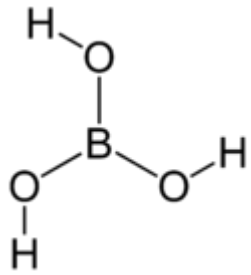

Figure 10 : Formule chimique du borate de soude. (51)

Encore appelé Borax ou acide borique, ce conservateur est assez peu utilisé. Cependant il l'est dans un vaccin qui fait déjà polémique, le Gardasil® contre le cancer du col de l'utérus. Ce produit est néfaste pour la fertilité et peut provoquer des malformations au cours de la grossesse. Au cours des essais cliniques, des femmes vaccinées enceintes ont du subir des avortements et d'autres étant tombées enceinte après leur vaccination ont accouché d'enfants ayant des malformations. Pour l'instant aucune étude ne prouve que le borate de soude soit impliqué. (21)(44)

2.3.2.3.3 Le phénoxyéthanol

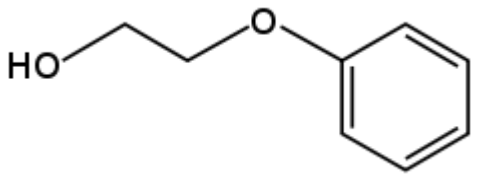

Figure 11 : Formule chimique du phénoxyéthanol. (52)

C'est un éther de glycol de la série E de la catégorie 2, autrement dit la plus toxique. C'est un perturbateur de la reproduction utilisé dans de nombreux vaccins comme conservateur. Encore une fois aucune étude ne prouve une toxicité de ce produit dans l'utilisation des vaccins qui le contiennent.

2.3.2.4 Les stabilisateurs

Utilisés pour stabiliser la solution vaccinale, certains sont allergisant comme la gélatine. Mais le plus décrié est le polysorbate 80, utilisé en association avec le squalène. Il est avéré que ce produit provoque chez les rates une atrophie des follicules ovariens et l'absence de corps jaunes. Récemment, trois jeunes femmes ont vu leur cycle ovarien arrêté après vaccination par le Gardasil®, vaccin contenant du polysorbate 80 avec apparition d'anticorps anti-ovarien chez deux d'entre elle. Mais là encore, aucune étude ne prouve le lien de cause à effet. (21)

2.3.3 Risque du geste en lui-même

Nous avons vu que les composants même du vaccin étaient très décriés. Mais le geste en lui-même aussi présenterait de nombreux risques.

2.3.3.1 Risque de réaction allergique

Nous avons vu lors de la première partie que notre système immunitaire produit différents types d'anticorps ou immunoglobulines. Les IgE sont les marqueurs de la réaction allergique. Dans certains cas, rares heureusement, la réaction allergique peut s'emballer et on observe un choc anaphylactique. Les vaccins comme n'importe quels médicaments ou substances de notre environnement peuvent être à l'origine d'un choc anaphylactique. D'où l'importance de réaliser ce geste dans certaines conditions et avec des produits adaptés.

2.3.3.1.1 La réaction allergique

La réaction allergique est une réaction d'hypersensibilité de notre système immunitaire à certaines substances de notre environnement qu'on appelle allergène et médié par les IgE.

Les IgE sont capables de par leur partie variable de fixer un allergène et de par leur partie fixe de se lier à leurs récepteurs situés sur les PNB et les mastocytes. Lors d'un premier contact avec un allergène, des IgE sont produites mais pas en assez grand nombre pour provoquer une réaction allergique, c'est la sensibilisation. Cependant, lors d'un second contact, un très grand nombre d'IgE sont libérées et vont se fixer sur les mastocytes principalement.

Ceci entraine une dégranulation des mastocytes avec notamment libération d'histamine, d'héparine et de sérotonine. L'histamine joue ici un rôle important entraînant la dilatation et l'augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins, des écoulements nasaux et la contraction des muscles lisses bronchiques responsable de difficultés respiratoires. Si la réaction est trop importante, c'est le choc anaphylactique. [53]

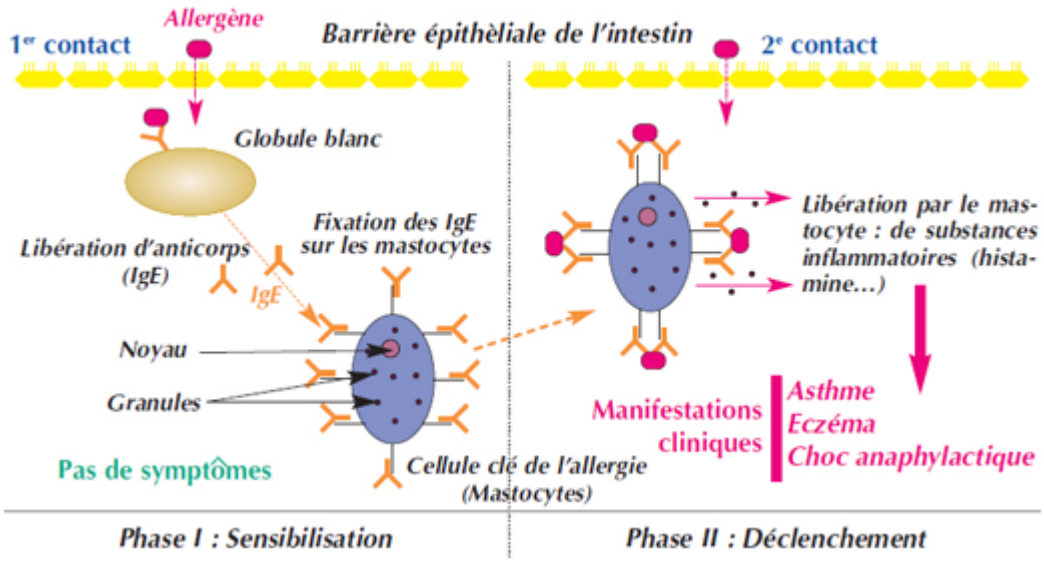

Figure 12 : Mécanisme de l'allergie. [54]

Les vaccins en eux même constituent un risque de choc allergique mais la présence de certaines substances et notamment de l'aluminium favoriserait la production d'IgE et donc le risque de réaction allergique voire de choc anaphylactique. Pire, les vaccins favoriseraient la production d'IgE contre d'autres antigènes non apparentés aux substances contenues augmentant le risque de réaction allergique en général. Cette information reste à vérifier, car peu d'études sur le sujet sont disponibles et les dernières datent des années 1980. [21]

2.3.3.1.2 Vaccination et asthme

Une étude appelée étude d'Odent montre un lien entre la vaccination et une des manifestations allergiques possible, l'asthme. Deux groupes d'enfants, tous nourris au sein jusqu'à l'âge de six mois, mais la moitié ayant été vaccinés contre la coqueluche et l'autre non, ont été suivi pendant plusieurs années et les résultats suivants ont été observés.

Tableau 2 : Résultat de l'étude d'Odent.

	Vaccinés	Non vaccinés
Effectifs	243	203
Asthme	26 (10.7%)	4 (1.97%)
Otites	130 (53.5%)	59 (29%)
Coqueluche	1	16
Séjour hospitalier < 5 jours	53 (21.8%)	24 (11.8%)
Séjour hospitalier > 5 jours	17 (7%)	3 (1.48%)

Cette étude montre que les enfants vaccinés ont développé cinq fois plus d'asthme que les enfants non vaccinées. Ces résultats sont sans équivoque et l'auteur s'appuie de plus sur le fait que cette étude a été menée dans la région des Highland d'Ecosse ou il y a très peu de pollution qui pourrait être un lien avec l'asthme. Mais on peut lui reprocher d'avoir justement étudié une population restreinte d'une région reculée des iles britanniques. Des études plus approfondie sur le système HLA des populations étudiées aurait dû être menées pour voir si cette population n'a pas plus de prédisposition à l'asthme que la population britannique en général. [21][44][55]

2.3.3.2 Risque de développer des maladies

2.3.3.2.1 Les maladies auto-immunes

Ce sont des maladies dues au retournement du système immunitaire contre l'organisme. C'est l'attaque du corps contre des éléments du soi. Elles peuvent être très invalidantes et sont difficiles à soigner.

Certaines personnes peuvent présenter des HLA prédisposant, notamment les sujets porteurs de l'association HLA : $A_1B_8DR_3$. Mais plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une réaction auto-immune.

D'un côté, il y a les complexes immuns qui résultent de la combinaison des antigènes avec les anticorps. Les plus volumineux seront éliminés par les macrophages. Les plus petits sont solubles et peuvent circuler dans le sang. Ils finissent néanmoins par se déposer et déclencher une réaction inflammatoire sur leur lieu d'arrivé pouvant entraîner une destruction du tissu. Selon le lieu où cela se produit, on observera des pathologies articulaires, rénales, neurologiques etc. Par exemple, dans les années 1990, des cas de syndromes néphrotiques ont été rapportés après vaccination par le vaccin contre l'hépatite B.

D'un autre côté, il y a le mimétisme moléculaire. En effet, il peut s'avérer que l'antigène contenu dans la solution immunisante présente des similitudes même partielles avec une molécule présente dans l'organisme. La réponse immunitaire est alors dirigée contre cette molécule et l'antigène. C'est ainsi que certain virus de la rougeole et de l'hépatite B présentent des séquences polypeptidiques proche de la myéline. Cela pourrait expliquer pourquoi la gaine de myéline de certaines personnes peut se détériorer après une vaccination.

Enfin, les maladies auto-immunes peuvent résulter d'une expression anormale des molécules de HLA II. En effet il peut arriver que certaines cellules qui normalement ne présentent pas de HLA de classe II en développent à leur surface sous l'influence de molécule de l'inflammation. Reconnues alors comme anormales, ces cellules sont détruites ce qui peut occasionner plus ou moins de dégâts en fonction des tissus et organes touchés.

Parmi les maladies auto-immunes documentées les plus fréquentes après vaccination, on retrouve :

- le lupus,
- la polyarthrite rhumatoïde,
- la périarthrite noueuse,
- la thyroïdite. [21][44]

Il est important de rappeler que certes le vaccin peut être à l'origine de ces maladies mais que la personne touchée aurait également développer ces maladies si elle avait été infectée par le virus concernés.

2.3.3.2.2 Vaccination et diabète

Certains vaccins peuvent potentiellement provoquer un diabète de type I. En effet lors de l'injection, il peut y avoir production d'interféron γ. Cet interféron peut provoquer l'apparition de récepteur HLA II à la surface des cellules de l'ilot de Langerhans dans le pancréas, lieu de la synthèse de l'insuline. Reconnues comme étrangères, il en résulte leur destruction par le système immunitaire et l'apparition d'un diabète de type I. [27]

De nombreuses études ont démontré un lien entre vaccination et apparition d'un diabète de type I. Aucune ne prouve que le vaccin en est la cause principale. Les deux vaccins les plus impliqués seraient celui contre l'hépatite B et le ROR.

En nouvelle Zélande, après le lancement d'une campagne de vaccination contre l'hépatite B en 1988, l'incidence du diabète de type I a augmenté de 62%, passant de 11.2 pour 100000 cas par an pour la période 1982-1987 à 18.2 pour 100000 cas par an pour la période 1987-1992.

En Finlande, C'est le vaccin contre le ROR qui est concerné. Une étude réalisée sur plus de 50 ans à montrer que l'incidence du diabète a été multipliée par cinq entre 1954 et 2006 passant de 12 cas pour 100000 par an à 60 pour 100000 par an. Au cours de cette période, l'incidence du diabète de type I n'a fait qu'augmenter mais nous observons la plus forte augmentation pour les enfants de 1 à 4 ans entre 1987 et 1992. Hors, cela coïncide avec la

mise en place d'une politique de vaccination contre le ROR en 1982. Là encore, rien ne prouve que le vaccin soit la cause de ces observations même s'il semble lié.

2.3.3.2.3 Vaccination et complications neurologiques

Nous l'avons vu précédemment, toute vaccination peut provoquer une réaction anaphylactique. Il en est de même avec les complications neurologiques. En effet, il peut apparaitre des troubles neurologiques notamment liés à la destruction de la gaine de myéline qui entoure les fibres nerveuses par notre propre système immunitaire. Ceci serait dû à des problèmes de mimétisme moléculaire entre la myéline et certains constituants des vaccins. Plusieurs complications sont possibles :

- encéphalite si seul le cerveau est concerné,
- encéphalomyélite si le cerveau et la moelle épinière sont touchés,

Il est intéressant de rappeler que, certes les vaccins peuvent être à l'origine de complication neurologique, mais que ces accidents peuvent également arriver après infection par un virus ou une bactérie. Nous l'avons vu plus haut, il y a plus de risque de développer un syndrome de Guillain-Barré, qui est une dégénération du système nerveux périphérique pouvant aboutir à des faiblesses voir des paralysies, en déclarant une grippe qu'en ayant reçu une dose de vaccin antigrippal.

De ce fait de nombreux vaccins sont accusés d'avoir provoqué une augmentation du nombre de troubles neurologiques. Le premier est celui contre la variole qui a été et est toujours décrié de nos jours même si cette maladie a été éradiquée. Il n'existe aucune source fiable pouvant mettre en relation ce vaccin et l'apparition de troubles neurologiques ainsi qu'aucun chiffre concret. Il est important de rappeler que cette maladie était, avant de disparaître, un fléau pour l'humanité et que le nombre de morts se comptait en centaine de milliers au niveau mondial.

Les vaccins les plus cités sont :

- Le vaccin anticoquelucheux à cellules entières mais qui n'est plus utilisé de nos jours. Il contenait entièrement l'agent de la coqueluche et il est admis qu'il provoquait des cas d'encéphalomyélite chez des rats en laboratoire.

- Le vaccin anticoquelucheux acellulaire, qui ne contient que des parties de la bactérie responsable de la coqueluche, a été accusé de provoquer convulsions, attaques cérébrales et mort subite. Cependant l'OMS assure dans un rapport qu'il n'existe pas de corrélation univoque entre les complications neurologiques et la protection contre la coqueluche.

- Le vaccin contre la grippe qu'on accuse souvent dans l'apparition du syndrome de Guillain-Barré et dont nous avons déjà parlé.

- Le fameux vaccin contre l'hépatite B qui serait responsable de leucoencéphalites, myélites et sclérose en plaque notamment. [3][21][43][44]

Nous tenons à rappeler que ces troubles neurologiques peuvent en effet être provoqués par les vaccins mais aussi par la maladie en elle-même et qu'encore une fois il faut se poser la question du rapport bénéfice/risque de la vaccination.

2.3.3.2.4 Vaccination et mort subite du nourrisson

Longtemps débattu, ce sujet reste extrêmement sensible. Le principal vaccin qui a été mis en cause est le DTPC et notamment la valence coqueluche. Au début des années 1970, est observée au Etats-Unis, une forte augmentation des MSN notamment suite à la vaccination contre la coqueluche. Devant l'ampleur du phénomène, une enquête est réalisée par le docteur Torch sur 200 cas de MSN choisis au hasard. Les résultats sont les suivants :

- Sur les 200 MSN, 70 avait eu lieu après une vaccination contre la coqueluche.
- Parmi ces décès, 6.5% se produisaient dans les douze heures après l'injection, 13% dans les 24 heures et 26% dans les trois jours suivant la vaccination.

- Enfin chez les non vaccinés, le pic des décès est observé à l'âge de deux mois et plutôt en automne et hiver alors que pour les vaccinés, on observe deux pics, à l'âge de deux et quatre mois, en corrélation avec le calendrier vaccinal. En effet les vaccinés recevaient une dose à deux, quatre et six mois. De plus ces décès sont observés à n'importe quelle période de l'année.

D'autres études menées au même moment démontrent les mêmes résultats et ce partout dans le monde. [27][44][56]

Cependant, l'OMS précise qu'il n'existe pas de lien de cause à effet entre l'administration de ces vaccins et la MSN. Il est important de se rappeler que ces vaccins sont administrés à un âge où les bébés peuvent être frappé par ce syndrome. En d'autres termes, les décès par MSN survenant après la vaccination ne serait qu'une coïncidence et se seraient produits même si le nourrisson n'avait pas été vacciné. Le vaccin DTPC protège contre quatre maladies potentiellement mortelles et les nourrissons qui n'ont pas été protégés contre celles-ci par la vaccination courent un risque de décès ou d'incapacité grave. [43]

Enfin, il semblerait que d'autres données puissent expliquer en partie cette augmentation de MSN et notamment les habitudes de position du nourrisson.

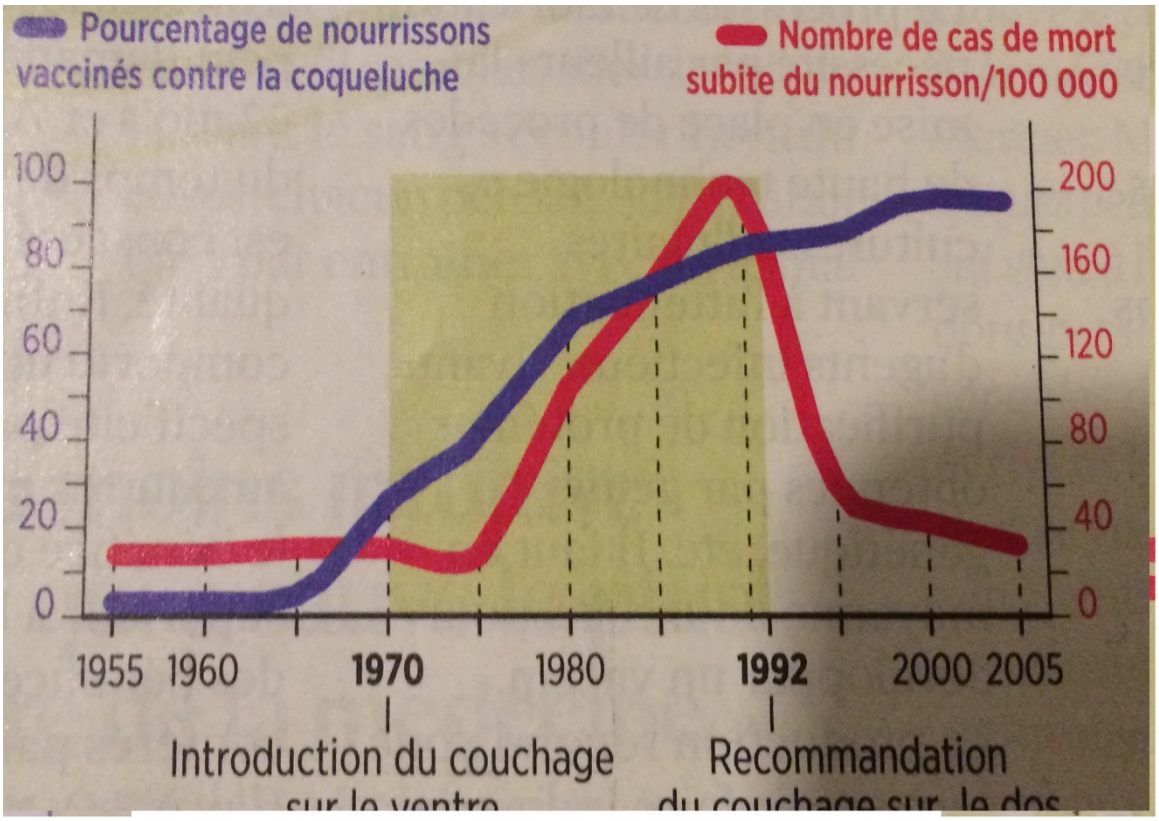

Figure 13 : Evolution du nombre de MSN et du pourcentage de nourrissons vaccinés contre la coqueluche entre 1955 et 2005. (3)

La figure ci-dessus montre le nombre de cas de MSN et le pourcentage de nourrisson vaccinés contre la coqueluche de 1955 à 2005 en France. Le début des années 1970 correspond au début de l'augmentation des MSN et d'une grande campagne de vaccination contre la coqueluche. Il est vrai que le parallélisme des deux courbes est troublant. Cependant 1970 correspond à l'introduction du couchage sur le ventre des nourrissons dont il est prouvé de nos jours qu'elle favorise la MSN. Nous observons qu'avec la recommandation du couchage sur le dos recommandé en 1992, le nombre de MSN s'effondre alors que le pourcentage de nourrissons vaccinés reste sensiblement le même.

Il est impossible de dire que le vaccin DTPC n'est pas responsable de l'augmentation du nombre de MSN mais il semble que son rôle soit bien moins important que celui qui lui a été donné.

2.3.3.2.5 Vaccination et autisme

L'autisme est un syndrome caractérisé par un trouble du comportement, une relation sociale difficile et toutes sortes de dysfonctionnements avec notamment :

- Des troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété, cris, agitations …
- Des perturbations de langages.
- Des anomalies sensorielles du type aversion au toucher ou hypersensibilité à la lumière.
- Des désordres moteurs tel que l'incoordination et une démarche maladroite.
- Des troubles digestifs et des perturbations physiques. (27)

Nous observons une montée de l'autisme depuis les années 1970 partout dans le monde. Au Etats-Unis, une étude a montré que la prévalence de l'autisme chez les enfants était passée de 1 cas pour 2000 enfants avant 1970 à 1 pour 150 en 2000 et que cette augmentation coïncidait avec la vaccination avec le vaccin DTPC et d'autres contenant du thiomersal, conservateur contenant du mercure. Le tableau suivant résume les résultats de cette étude. (57)

Tableau 3 : Résultat de l'étude de Bernard. (57)

Période et couverture vaccinale.	**Prévalence de l'autisme chez les enfants.**
Avant 1970, taux de vaccination DTPC bas	1 cas sur 2000
Entre 1970 et 1990, extension du taux de vaccination DTPC	1 cas sur 1000
Années 1990, mise en place des vaccinations anti-Haemophilus et anti-hépatite B	1 cas sur 500
2000	1 cas sur 150

Ces résultats ne démontrent pas que les différents vaccins cités sont responsables de cette montée de l'autisme mais qu'ils semblent liés et surtout le thiomersal qu'ils contiennent.

En effet, ce dernier nous l'avons vu renferme de mercure et celui-ci est fortement suspecté de provoquer l'autisme. Deux hypothèses décrites par le professeur Boyd Haley, spécialiste de la toxicité des métaux lourds permettraient d'expliquer ces résultats :

- La première serait que les nourrissons ne produiraient pas assez de bile pour éliminer ce mercure reçu lors de l'injection d'un vaccin contenant du thiomersal. En effet la bile renferme des substances capables de fixer les métaux lourds que nous pouvons ainsi éliminer via nos selles. Non éliminé, ce mercure s'accumulerait dans les cellules et serait responsable des troubles décrits plus haut.
- La seconde hypothèse serait que le mercure pourrait franchir la barrière hématoencéphalique des nourrissons encore très fine après la naissance. Or il est reconnu que ce métal attaque la structure des fibres nerveuses pouvant expliqués les signes décrits ci-dessus. [27][44]

Enfin, certains auteurs se basent sur le fait qu'il existe des groupes humains ou l'autisme n'existe pas et notamment la communauté Amish. Les Amishs vivent dans l'état de Pennsylvanie au États-Unis selon des coutumes de vie ancestrale, refusant la modernité et notamment la vaccination. Un chercheur américain, Dan Olmsted a réalisé une enquête approfondie sur le sujet et n'a décelé dans ce groupe que seulement quatre autistes alors que s'il devait se fier à la prévalence nationale, il aurait dû en trouver au moins 130. Parmi ces quatre cas, un avait été exposé à de fortes doses de mercures dans son enfance et les trois autres avaient reçu une vaccination DTPC. [27]

Cependant la réponse de l'OMS à ce sujet est qu'il n'existe aucune donnée probante attestant que la quantité de thiomersal utilisée dans les vaccins représente un risque pour la santé actuellement. De plus, Il s'est avéré que l'étude de 1998 qui avait soulevé de nombreuses inquiétudes quant à la possibilité d'un lien entre le vaccin anti-ROR et l'autisme, comportait de graves irrégularités et la revue qui avait publié cet article l'a ensuite retiré. [42] On peut également tempérer les chiffres de l'autisme, c'est en effet une maladie qui a été mal connu et dont le diagnostic n'a pas toujours été apposé. La question à se poser est si l'évolution des connaissances de la maladie ainsi que des règles de diagnostic n'ont pas aussi une incidence sur l'augmentation de la prévalence.

2.3.4 Risques pour la santé publique

Enfin l'un des derniers risques possibles dont les vaccins seraient à l'origine concernerait plus globalement la santé publique et notamment des déplacements de l'âge des maladies infantiles, des perturbations de l'équilibre écologique des éléments pathogènes ainsi que des risques de recombinaisons virales.

2.3.4.1 Déplacement des maladies infantiles

Selon certains experts et anti-vaccins, la résurgence de certaines maladies infectieuses comme la rougeole et la coqueluche depuis 2008 serait la conséquence d'une vaccination intensive. En effet, quand la couverture vaccinale était faible, les sujets vaccinés ne contractaient pas la maladie mais le virus continuait de circuler parmi les non vaccinés. Ces deux populations étant mélangées, cela permettait aux vaccinés de se trouver en contact avec des porteurs du virus ce qui constituait pour eux des rappels naturels.

Or de nos jours, la couverture est de 90%, le virus circule donc beaucoup moins et donc les rappels naturels ne se font plus. Comme nous l'avons vu lors de la première partie de cette thèse, l'immunité vaccinale n'est pas éternelle et des rappels sont nécessaires. Certains rappels n'étant plus obligatoires, l'immunité vaccinale décroit et apparait alors des épidémies dans certaines catégories de population notamment adulte ayant même été vaccinées mais n'ayant pas fait de rappel mais aussi chez les nourrissons dont les mères ne sont plus immunisées contre ces maladies. Or, une étude britannique montre que la létalité pour la rougeole est minimale entre cinq et neuf ans, âge habituel de la rougeole, mais qu'elle est quatre fois plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an et huit fois plus élevée après l'âge de 25 ans.

La solution selon eux serait donc d'arrêter la vaccination de masse, mais ne serait-il pas plus judicieux de promouvoir les rappels et rappeler leur importance aux yeux de la population plutôt que de favoriser une résurgence de la maladie et les conséquences qui en découleraient.

2.3.4.2 Perturbation de l'équilibre écologique des éléments pathogènes

Il existe dans le monde microbien, comme dans le monde végétal et animal, un équilibre entre les éléments pathogènes bactériens ou viraux. Chaque microorganisme peut présenter plusieurs souches différentes. Hors nous le savons, la nature a horreur du vide et si une souche régresse, alors une autre va occuper la niche écologique laissée vide par cette dernière. L'un des arguments des anti-vaccins est que sous l'influence de la vaccination, certaines souches pourraient disparaitre au profit d'autre plus rares mais surtout plus graves. Nous allons en voir un exemple à la fois dans le monde bactérien et celui viral. [27][44]

2.3.4.2.1 Exemple dans le monde bactérien

L'exemple le plus cité est celui liés aux infections à pneumocoques. Il existe plus de 90 sérotypes de pneumocoques et le premier vaccin, le Prevenar® n'était dirigé que contre les sept principaux. Très rapidement, des infections dues à d'autres sérotypes se sont développées et certaines d'entre elle se sont avérées plus compliquées avec apparition d'empyème, c'est-à-dire de pus dans la cavité pleurale. Diverses études sont sorties à ce sujet. Aux Etats-Unis, la proportion des pneumonies compliquées a plus que doublé entre 1994 et 1999, 39% d'entre elle étant due à des sérotypes de pneumocoque non présent dans le vaccin. [58] En Ecosse, le taux annuel de ces empyèmes a été multiplié par dix chez les enfants âgés d'un à quatre ans entre 1998 et 2005. [59] Enfin, en Espagne, le nombre global d'infection à pneumocoques a augmenté de 58% chez les enfants de moins de deux ans et de 135% chez ceux âgé de deux à quatre ans. [60]

Il est vrai que sur ce point, nous savons que les populations de bactéries peuvent être perturbés par la vaccination. Mais j'y vois plutôt là, un intérêt pour la recherche pharmaceutique d'adapter les souches présentes dans les vaccins.

2.3.4.2.2 Exemple dans le monde viral

Ici, l'exemple qui semble le plus probant est celui de la poliomyélite et pour mieux comprendre il faut revoir la population virale de notre intestin. Ce dernier héberge une grande variété d'entérovirus parmi lesquels il est possible de trouver les trois types de virus polio (type I, II et III), 32 virus ECHO, 23 virus coxsackie de type A, 6 virus coxsackie de type B. Auparavant, le virus de la poliomyélite de type III représentait 8% des virus polio avant la vaccination. Il est devenu prépondérant lors de l'extension de la vaccination. De même, en Allemagne, il a été observé une diminution de 78% des virus de type poliomyélite mais une augmentation parallèle de 422% des virus ECHO et coxsackie. Or ces derniers sont également capables de provoquer des paralysies mais aussi des méningites et sont suspectés de provoquer le diabète de type I par mimétisme moléculaire entre une enzyme pancréatique et le virus coxsackie B4.

Nous avons vu que ces virus, ayant occupé les niches écologiques laissées libres par ceux de la poliomyélite, sont également capables de provoquer des paralysies. La conséquence est l'apparition depuis quelques décennies de paralysies flasques aigües non poliomyélitiques.

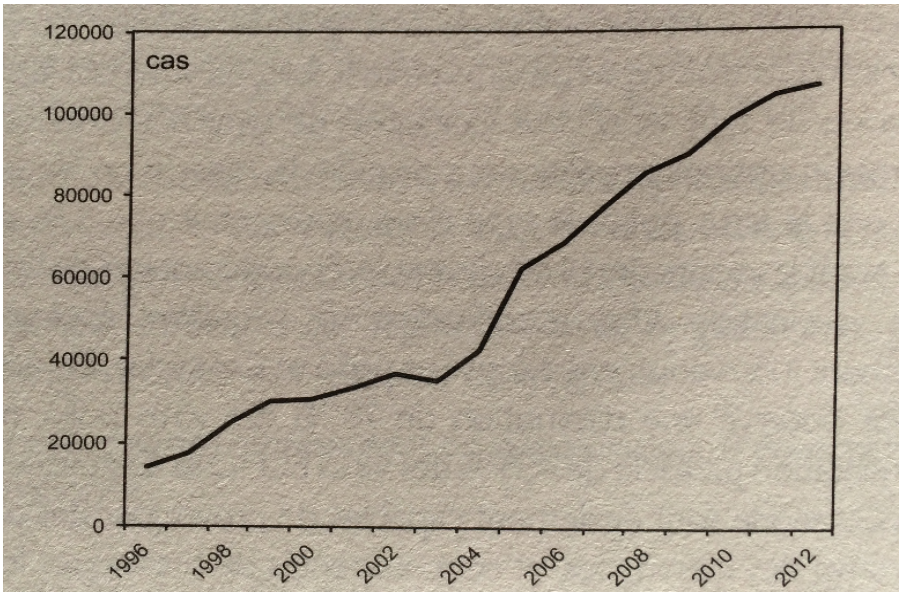

Figure 14 : Evolution du nombre de paralysies flasques aiguës entre 1996 et 2012 dans le monde. (27)

Comme le montre ce graphique, il y aurait plus de 100000 cas dans le monde dûs aux virus voisins de la poliomyélite. Cela reste à surveiller mais on est encore très loin des ravages en termes de chiffre de la poliomyélite.

2.3.4.3 Risques de recombinaisons virales

La recombinaison virale se fait de manière naturelle mais serait également un effet négatif de la vaccination. Deux options peuvent se présenter à nous :

- Un virus pathogène peut devenir inoffensif suit à une mutation par exemple, le rendant incapable d'infecter ses cellules cibles habituelles.
- Au contraire, un virus inoffensif ou peu pathogène peut acquérir lors d'une recombinaison avec un autre virus, les compétences nécessaires pour devenir pathogène ou l'être encore plus.

2.3.4.3.1 Mécanisme de recombinaison virale

La recombinaison virale est un mécanisme qui permet la création d'une nouvelle souche de virus en mélangeant le programme génétique de deux virus proches ou distincts. Cela ne peut se produire que lorsque deux virus différents infectent de manière simultanée une même cellule. Comme nous l'avons déjà dit, cela peut donner des résultats viables ou non, produire des virus plus ou moins pathogènes. Dans une très large majorité de cas, le résultat est donc non viable. Cependant, plus les virus sont proches et infectent un grand nombre d'individus, plus la probabilité qu'une recombinaison viable se produise est grande.

Le nouveau virus produit est différent des deux précédents. Son mode d'action peut être complètement différent des virus parents et peut être plus virulent car forcément, moins d'individus seront immunisés contre lui dans un premier temps.

Dans les cas les plus graves, le résultat de la recombinaison peut permettre à un virus de passer d'une espèce à une autre ou transformer un virus inactif de l'hôte en virus pathogène. [61]

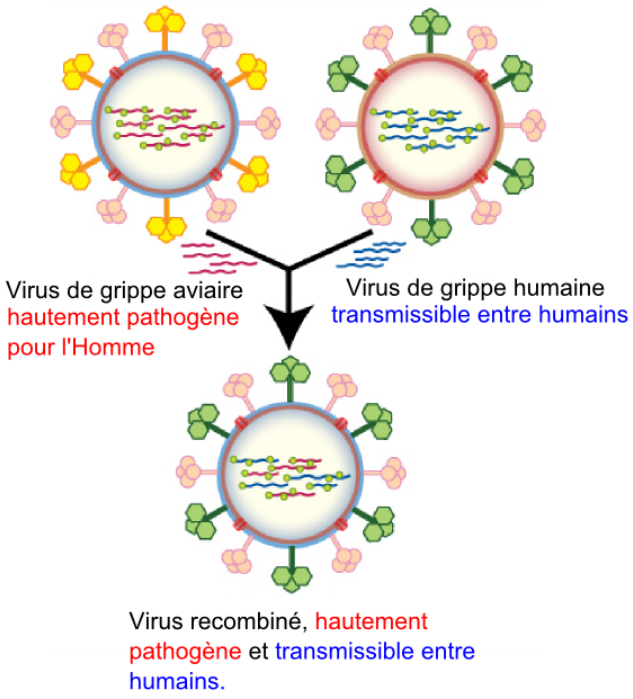

Figure 15 : Exemple de recombinaison de deux virus de la grippe. (62)

2.3.4.3.2 Exemple de recombinaison virale délétère

Les plus récente date des années 2000. Des recombinaisons aux conséquences graves se sont produites après vaccination contre la poliomyélite. La première recombinaison s'est faite entre une souche dérivée du virus de la poliomyélite de type I et au moins quatre autres entérovirus différents conduisant à des virus pouvant provoquer des paralysies et se transmettre d'homme à homme. La conséquence a été des épidémies notamment à Madagascar en 2001 et 2005. (63)

De même, en Australie en 2008, la recombinaison entre deux souches de vaccins vivant atténués de laryngo-trachéite infectieuse aviaire a conduit à des virus plus virulents que les souches pathogènes d'origine. La conséquence fut une très forte mortalité dans les élevages de volailles. (27)

Nous tenons à rappeler que les recombinaisons virales se font également de manière naturelle et que cela ne va concerner que les virus vivants. Hors, de nombreux vaccins ne contiennent que des microorganismes inactivés voir des parties de microorganismes, empêchant

toutes possibilités de recombinaison. Il n'y a pas à ce jour d'étude prouvant que la vaccination augmenterait le risque de recombinaisons virales délétères.

2.4 Un rapport bénéfice/risque inégal et couteux.

L'OMS a dit dans un de ces rapports que : « bien que le coût total d'un programme national de vaccination n'ait jamais été chiffré réellement, il ne fait pas de doute qu'un tel programme constitue l'instrument le plus utilisable et le plus efficace dont on dispose en médecine préventive. » De nombreux anti vaccins s'insurgent contre cette publication notamment sur le coût réel d'une campagne de vaccination et le peu d'effets qu'il en résulte parfois. Trois campagnes sont particulièrement visées. [27]

2.4.1 La campagne contre l'hépatite B

Un groupe de chercheurs de l'INSERM, a réalisé une étude du coût de la politique vaccinale contre l'hépatite B en comparant le cout de cette dernière avec celui du traitement des hépatites évitées selon quatre groupes de population aux risque d'exposition différents. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résultat de l'étude de Kerleau. [64]

Groupe	Risque d'exposition	Résultats
Population française générale.	+	La politique vaccinale coûte vingt fois plus cher que les hypothétiques traitements.
Homme de 15 à 40 ans.	++	La politique vaccinale coûte cinq fois plus cher que les hypothétiques traitements.
Homme homosexuel.	+++	Coûts équivalent
Toxicomanes.	++++	Rentable.

Comme nous le voyons bien dans le tableau, seule la vaccination contre l'hépatite B chez les toxicomanes aurait été rentable. [64] Et encore certains affirment que les résultats sont pires, l'étude se basant sur le fait qu'il y aurait 60000 nouveaux cas d'hépatite B par an alors qu'il y en aurait en réalité 15 fois moins. [27] De plus, devant la polémique déjà évoquée plus haut sur les nombreux effets indésirables imputés à ce vaccin, ce dernier est considéré comme dangereux et extrêmement couteux.

2.4.2 La campagne contre l'infection du col de l'utérus

Il n'existe pas encore d'étude à proprement parlé sur cette campagne de vaccination mais déjà des protestations s'élèvent contre son coût et son utilité. Le professeur Béraud a calculé en se basant sur le nombre de femme vaccinées et le risque de développer un cancer du col de l'utérus que cette campagne couterait 4 millions d'euros pour un seul cancer du col de l'utérus évité. De plus, malgré cette vaccination, les femmes doivent continuer un suivi régulier par un gynécologue. Le bénéfice pour la santé publique serait nul voir négatif. Nous

tenons à souligner qu'il est encore bien trop tôt pour pouvoir se permettre de réaliser un rapport bénéfice/risque de la campagne de vaccination contre l'infection du col de l'utérus. [27][44]

2.4.3 La campagne contre la grippe

Chaque année le vaccin contre la grippe est décrié de par son coût et la faible efficacité du vaccin. Beaucoup d'anti-vaccins se réfèrent à la campagne calamiteuse de vaccination contre la grippe H1N1 de 2009. Nous savons aujourd'hui que cette campagne a été mal gérée et faite à la hâte devant la peur d'une pandémie mondiale. Selon un rapport sénatorial, la facture s'élèverait, si l'on compte l'achat des vaccins, masques ainsi que les frais de mises en œuvre de cette campagne, a plus de deux milliards d'euros.

Nous tenons juste à rappeler au lecteur de se remémorer les bénéfices de ce vaccin décrit ci-dessus et que nous ne savons rien de l'évolution de cette épidémie s'il n'y avait pas eu de vaccination. De plus, des études ont montré que le virus de la grippe H1N1 de 2009 présentes des similitudes avec un virus H1N1 ayant été très actif au cours des années 1950. Ainsi il semblerait que les personnes nées avant 1957 aient pu développer une immunité contre le virus des années 50 qui se serait alors réveillée, 50 ans plus tard, au contact du virus H1N1 de 2009. Cette population avait sans le savoir une protection partielle contre ce virus ce qui peut expliquer le peu d'incidence de cette grippe.

En conclusion de cette seconde partie, nous dirons que les anti vaccins ne manquent pas d'arguments qu'ils soient d'ordres sociaux, économiques, génétiques ou encore liés aux composants et réactions provoquées par les vaccins. Nous tenons cependant à souligner qu'il n'existe aucune étude sérieuse venant approuver le moindre de ces arguments. La confiance en la vaccination est très altérée de nos jours alors que de très belles perspectives s'offrent à elle.

3 Perspectives de la vaccination

Nous avons vu les généralités, bénéfices et controverses liés à la vaccination. Même s'il est vrai que la dynamique actuelle est plutôt en défaveur des vaccins, de nombreux projets et effort pour regagner la confiance de l'opinion publique sont en cours de réalisation. Enfin, la vaccination par le pharmacien est un fait réel dans de nombreux pays. La France s'apprête elle aussi à développer le rôle du pharmacien d'officine dans ce domaine.

3.1 Les vaccins de demain

De nombreuses maladies continuent encore de sévir dans le monde. Pour la plupart d'entre elle des recherches actives sont en cours sur la recherche d'un vaccin qui constitue à ce jour le seul moyen pour essayer de les éradiquer. J'ai choisi de développer quatre maladies aux taux de mortalités extrêmement élevés mais pour lesquelles les recherches avancent, la dengue, le SIDA, Ebola et le paludisme.

3.1.1 La dengue

3.1.1.1 Description de la dengue

La dengue est due à un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Il est transmis à l'homme par les moustiques du genre *Aedes* lors d'un repas sanguin. Il existe quatres sérotypes : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4.

L'immunité acquise en réponse à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice seulement contre le sérotype infectant. On peut donc développer les quatre sérotypes de la dengue au cours de sa vie. Il existe de plus une forme de dengue plus sévère, dite hémorragique. Un vaccin efficace contre la dengue devra conférer une immunité protectrice contre l'ensemble des sérotypes.

L'incidence de la dengue progresse de manière quasi exponentielle et de nombreux foyers épidémiques sévissent notamment en Asie du Sud-Est. L'OMS estime à 50 millions le nombre de cas annuels, dont 500 000 cas de dengue hémorragique qui sont mortels dans plus de 20% des cas. Deux milliards et demi de personnes vivent dans des zones à risque principalement des zones tropicales et subtropicales. Mais l'Europe est aussi concernée, en effet, les 2 premiers cas autochtones ont été recensés en 2010 au Portugal. Le risque de propagation est réel si des personnes infectées arrivent en France métropolitaine car le moustique vecteur est implanté dans 18 départements français.

La dengue est donc actuellement l'un des pires fléaux en termes de perte de vie humaine et de pertes économiques, il était urgent qu'un vaccin soit développé. [65][66]

3.1.1.2 Le vaccin contre la dengue

Le vaccin contre la dengue est un fait puisqu'il est déjà commercialisé. Le developpement de ce dernier était devenu l'un des principaux objectifs de la lutte contre la dengue notamment devant l'augmentation du nombre de cas sévères et l'extension du territoire concerné par cette maladie. Mais pour être efficace, ce vaccin doit répondre au principe de la vaccination, efficacité et sécurité d'emploi, ce qui n'était pas encore le cas.

Le laboratoire Sanofi a alors développé un vaccin vivant atténué recombinant d'un type particulier, à savoir un virus chimère basé sur la machinerie réplicative du vaccin fièvre jaune 17D et exprimant les gènes d'enveloppe des quatre sérotypes du virus de la dengue. Il s'agit de Dengvaxia®. [67]

3.1.1.3 Résultats des études et commercialisation

Devant des résultats prometteurs des phases I et II, plusieurs campagnes de vaccinations ont caractérisé la phase III des essais cliniques, notamment en Asie/Pacifique et en Amérique Latine et Amérique Centrale. Entre 2011 et 2012, 20 875 enfants en bonne santé ont participé à l'essai clinique en Amérique Latine et Centrale, et 10 275 enfants en Asie/Pacifique.

Les résultats des deux études sont similaires. Le vaccin est efficace à 60,8% contre les quatre sérotypes après trois injections sur des enfants entre 9 et 16 ans. De plus, l'efficacité est de 80,3% contre les hospitalisations dues à la dengue et de 95,5% contre les cas de dengue sévère sur les vingt-cinq mois d'observation. Cependant, l'efficacité du vaccin est plus importante chez les enfants séropositifs pour un sérotype de la dengue. (83,7% contre 43,2% pour l'étude en Amérique Latine). L'efficacité du vaccin est également plus importante contre les sérotypes du virus de la dengue 3 et 4 que contre les 1 et 2. Dans l'essai clinique réalisé en Asie, l'efficacité contre le sérotype 2 n'est pas démontrée.

Les résultats des études montrent une certaine protection après la première injection, mais la seconde et la troisième injection permettraient d'augmenter la réponse de l'organisme.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi du vaccin, aucun évènement indésirable grave n'a été identifié en Amérique. Un cas d'encéphalomyélite conduisant au décès du patient a été observé en Asie/Pacifique, sans qu'un lien avec le vaccin puisse être mis en évidence.

Actuellement, le vaccin a obtenu l'AMM au Mexique, Philippines et Brésil. Les premières injections ont eu lieu en mars 2016 mais il est encore trop tôt pour voir les premiers résultats même si cela semble très prometteur. [67][68]

3.1.2 Ebola

3.1.2.1 Description d'Ebola

Le virus Ebola a été découvert en 1976, lors des deux flambées épidémiques au Soudan et en République démocratique du Congo. C'est donc un virus étudié depuis peu, mais qui a été depuis responsable d'une vingtaine de flambées épidémiques notamment en Afrique Centrale

Le virus Ebola est responsable de fortes fièvres et d'hémorragies internes souvent mortelles pour l'homme. Le taux de létalité se situe entre 30 et 90% selon les épidémies. Le réservoir naturel du virus serait la chauve-souris et le singe. La contamination à l'humain se serait

faite par des morsures de chauves souris ou consommation de viandes de singe par des chasseurs. Puis la contamination interhumaine se fait via les effluents biologiques, sang, sueurs, sperme …

Jusqu'ici, les différentes épidémies étaient plutôt concentrées sur de petits territoires et sur des groupes d'individus restreins. Mais en décembre 2013, le virus a atteint l'Afrique de l'Ouest, région plus densément peuplée, qui était jusqu'alors épargnée par la maladie. En 2014, il provoque la plus grande épidémie connue jusqu'à présent. Au 17 mai 2015, 11 135 morts étaient comptabilisés en Guinée, Libéria, Sierra Leone, principaux pays touchés par cette maladie. Cela a provoqué outre une forte létalité, de nombreux problèmes économiques, en effet la vie économique des pays a été fortement perturbée en raison de l'arrêt des échanges commerciaux avec les pays avoisinant pour éviter une propagation de la maladie ainsi que la mise en place de couvre-feu qui ont réduit les échanges économiques entre habitants. De plus, cette épidémie a également perturbé les services de santé publique, les pays incriminés n'ayant pas eu les moyens de faire face de façon efficace aux nombres de cas rencontrés.

Aucun traitement homologué n'a pour l'instant démontré sa capacité à neutraliser le virus, mais plusieurs traitements, dérivés du sang, immunologiques ou médicamenteux, sont à l'étude. Il n'existe actuellement aucun vaccin homologué contre la maladie à virus Ebola, mais deux candidats sont en cours d'évaluation. [69][70]

3.1.2.2 Les vaccins contre Ebola en développement

3.1.2.2.1 Le vaccin développé par l'institut Pasteur

Le premier vaccin candidat est développé au sein de l'unité Génomique virale et vaccination de l'Institut Pasteur par Frédéric Tangy en collaboration avec l'unité de Sylvain Baize (Biologie des infections virales émergentes). L'approche des chercheurs repose sur la technologie de l'actuel vaccin contre la rougeole pour deux raisons :

- Depuis 40 ans, ce vaccin a été administré à plusieurs milliards d'enfants dans le cadre des campagnes mondiales de vaccination et est considéré comme l'un des vaccin les plus sûrs et efficace actuellement.
- Il présente l'avantage d'être produit à grande échelle, rapidement et à un coût raisonnable. Il ne faudrait plus que mettre en place le même système pour Ebola.

Le candidat vaccin contre Ebola est donc élaboré à partir du vaccin contre la rougeole recombinant, dans lequel sont introduits des antigènes spécifiques du virus Ebola conçus par les chercheurs de l'Institut Pasteur. Trois combinaisons différentes de ce modèle vaccinal incluant les protéines d'enveloppe et de matrice du virus Ebola sont actuellement en test. Ce vaccin qui devrait déclencher une réponse immunitaire cellulaire et induire des anticorps neutralisants, protègerait à la fois contre Ebola et la rougeole.

La prochaine étape est la réalisation d'un essai préclinique d'efficacité chez le primate, qui déterminera la réalisation future d'un essai clinique. (69)

3.1.2.2.2 Le vaccin développé par l'OMS

Ce second vaccin candidat est bien plus avancé que le précédent puisqu'un essai clinique de grande ampleur sur l'être humain a été réalisé. C'est l'équipe canadienne du docteur Marie-Paul Kieny qui travaille dessus. Cette fois-ci, le vaccin surnommé : VSV-ZEBOV a été conçu à partir d'un autre virus, celui de la stomatite vésiculaire (VSV) qui a été utilisé par les chercheurs pour sa capacité à stimuler le système immunitaire d'une personne sans pour autant la mettre en danger. (70)

3.1.2.2.2.1 Fonctionnement du vaccin.

Le virus Ebola rentre dans les cellules de l'organisme via les protéines GP réparties à la surface de sa capside qui contient son information génétique. L'équipe du docteur Kieny a donc ciblé ces protéines, clé de l'entrée du virus dans les cellules. Ils ont ainsi récupéré le gène de la protéine GP dans le virus Ebola, avant de le transférer sur le virus VSV, en remplacement d'un gène correspondant. Alors pourvu de ces fameuses protéines, le VSV injec-

té à un individu va être rapidement combattu par le système immunitaire. Lequel va développer des anticorps spécifiques aux protéines GP. De cette façon, lorsque le virus Ebola entre en contact avec l'individu vacciné, il est neutralisé avant de pouvoir pénétrer les cellules. [71]

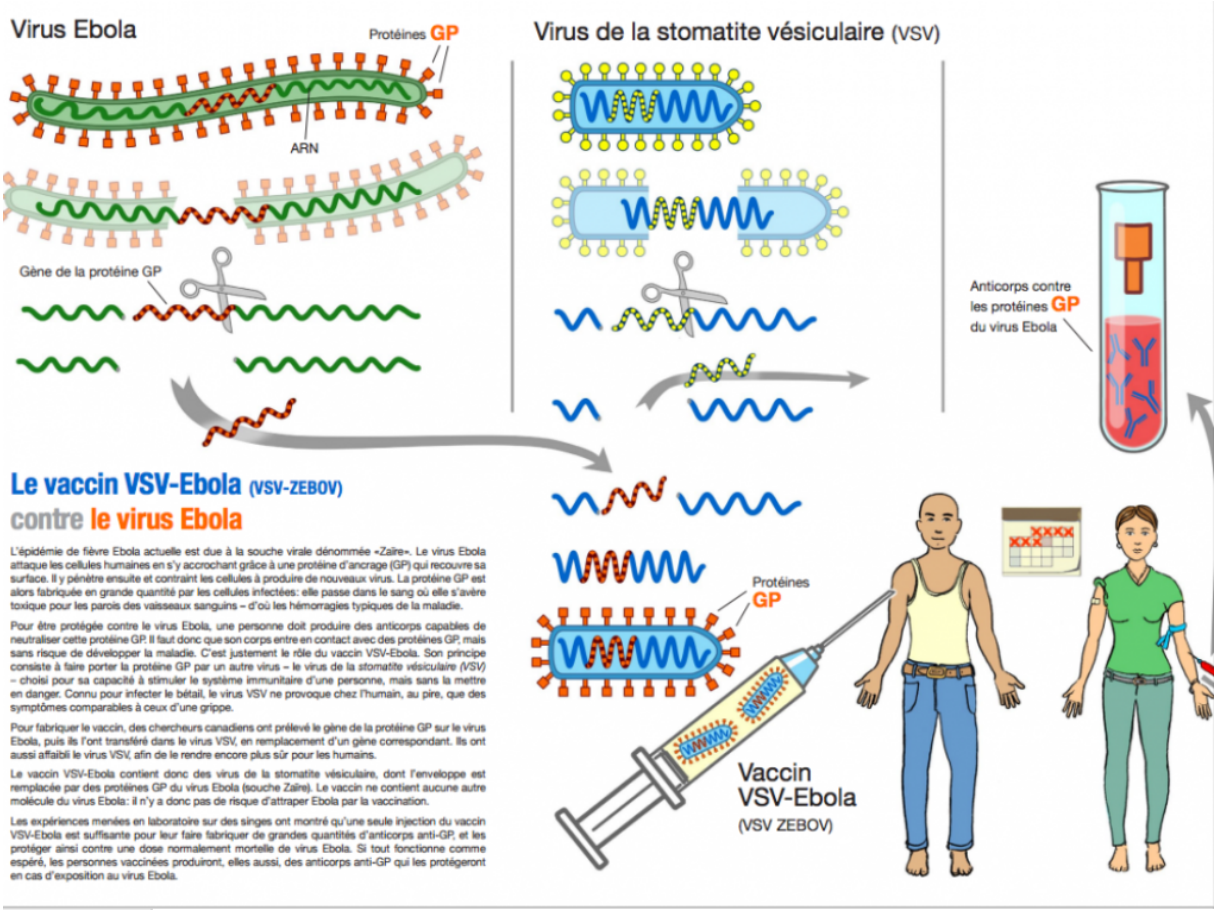

Figure 16 : Principe de fabrication du virus contre Ebola. [72]

3.1.2.2.2.2 Résultat de l'essai clinique de phase III.

Cet essai a été dirigé par l'OMS et selon un protocole extrêmement solide, randomisé et en double aveugle tout au long de l'année 2015 sur plus de 11000 volontaires en Guinée. 6000 de ces volontaires ont reçu une dose de vaccin et aucun cas d'Ebola n'a été enregistré 10 jours ou plus après la vaccination, et ce même après avoir été en contact avec des malades. Chez les 6000 autres volontaires n'ayant pas reçu de dose de vaccin, 23 cas d'Ebola ont été enregistrés, 10 jours ou plus après la vaccination.

Ces résultats suggèrent une forte efficacité du vaccin, proche des 100% selon les auteurs. L'équipe de chercheurs a en effet calculé qu'en cas de pleine épidémie, il y a 90% de chances que le vaccin soit à plus de 80% efficace.

Désormais, le vaccin, dont le laboratoire américain Merck a acquis les droits de commercialisation, pourrait être enregistré en 2018, après soumission du dossier aux autorités américaines (FDA) et européennes (EMA). Le vaccin contre Ebola est donc pour très bientôt. (71)

3.1.3 Le paludisme

3.1.3.1 Description du paludisme

Le paludisme est le premier fléau de l'humanité. Il est dû à des parasites du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques *Anopheles* femelles infectés. Il existe 5 espèces de parasites responsables du paludisme chez l'homme. Les deux les plus dangereuses sont :

- *Plasmodium falciparum*, le plus répandu sur le continent africain et qui est responsable de la plupart des cas mortels dans le monde.
- *Plasmodium vivax*, le plus présent hors d'Afrique.

Les manifestations cliniques du paludisme sont très diverses et commencent généralement par une fièvre 8 à 30 jours après l'infection. Cette dernière peut être associée à des maux de tête, des douleurs musculaires, un affaiblissement, des vomissements, des diarrhées …

Le paludisme est caractérisé par des cycles typiques appelés accès palustres alternant fièvre, tremblements avec sueurs froides et transpiration intense. Le paludisme engendré par *Plasmodium falciparum* peut être fatal s'il n'est pas traité.

Selon les dernières estimations de l'OMS, publiées en décembre 2016, on a compté en 2015, 212 millions de cas de paludisme et 429 000 décès. L'Afrique est, de loin, le continent le plus touché avec 90% des cas de paludisme recensés dans ses zones tropicales. L'Europe connaît des cas de paludisme dits d'importation. En France, en 2011, 3560 cas d'importation ont été rapportés selon InVS.

Les ravages du paludisme en termes de vies humaines, du coût pour la prévention et le traitement des malades ainsi que les pertes économiques importantes qu'il engendre font que la recherche d'un vaccin est urgente.

3.1.3.2 Le vaccin contre le paludisme

A l'heure actuelle, aucun vaccin n'est disponible pour lutter contre le paludisme et plusieurs candidats sont à l'étude.

3.1.3.2.1 Une recherche difficile

En effet, il apparait difficile de mettre au point un vaccin contre le paludisme. La principale difficulté vient du parasite en lui-même ou plutôt de son cycle de vie.

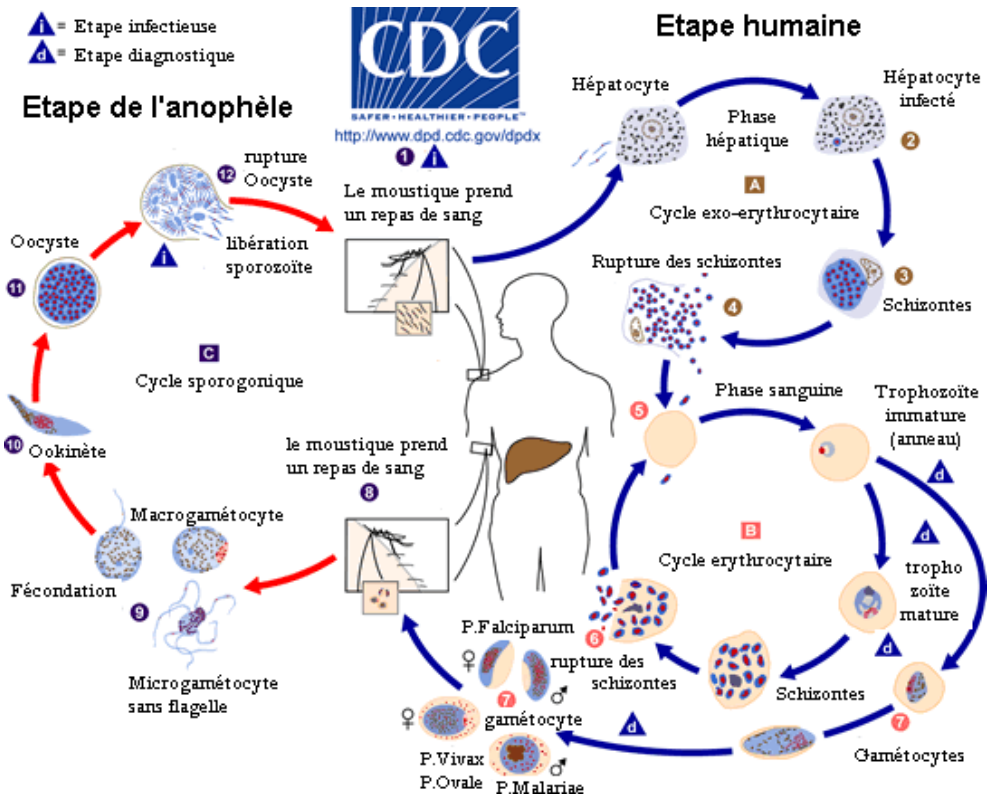

Figure 17 : Cycle de vie du parasite responsable du paludisme. [75]

Nous voyons bien qu'au cours de sa vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme à divers niveaux et une phase de reproduction sexuée suivie de multiplication, chez l'insecte. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes. Sachant qu'il existe cinq parasites cela multiplie par cinq le nombre d'étapes, de formes et donc d'antigènes possibles. La difficulté est donc de réussir à trouver un antigène qui serait présent à l'ensemble des étapes du cycle et commun aux cinq espèces de parasites.

Plusieurs vaccins candidats sont en cours de développement dans le monde mais un semble prometteur et apporte un nouvel espoir dans l'éradication de cette maladie. [73][74]

3.1.3.2.2 Le vaccin candidat RTS,S/ASO1 ou Mosquirix®

Il s'agit d'un vaccin antigénique recombinant, sous forme de particules de type virus non infectieux produites par des cellules de levure de type *Saccharomyces cerevisiae* par génie génétique. Sa cible est les sporozoïtes inoculés lors du repas sanguin du vecteur au cours de la phase pré-érythrocytaire. Sans intervention, les sporozoïtes parviennent aux hépatocytes en une trentaine de minutes et s'y transforment alors en schizontes préérythrocytaires. Son développement est dû à l'association du laboratoire GSK avec le WRAIR et le PATH.

Un essai clinique de phase III, randomisé en double insu, a été mené de 2009 à 2014 dans sept pays africains (Burkina-Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique, Tanzanie). Entre 2009 et 2011, 6 537 nourrissons et 8 922 enfants en bas âge ont reçu 3 doses du vaccin à un mois d'intervalle entre chaque dose. Certains enfants ont reçu une dose de rappel vingt mois après la troisième dose. Tous les enfants et nourrissons ont été suivis jusqu'en 2014.

Voici ce que l'on peut interpréter des résultats de cette étude. Le vaccin Mosquirix® a permis de prévenir un nombre important de cas de paludisme clinique sur une période allant de trois à quatre ans chez des nourrissons et des enfants, administré avec ou sans dose de rappel. L'efficacité du vaccin était rehaussée par l'administration d'une dose de rappel dans les deux groupes d'âge et présente un rapport bénéfice/risque satisfaisant. Cependant, ce vaccin ne présente un réel potentiel d'apporter une contribution majeure à la lutte contre le paludisme que s'il est utilisé avec d'autres mesures de préventions efficaces, en particulier dans les régions où la transmission est élevée.

Devant les résultats prometteurs de ca vaccin candidat, l'OMS a annoncé en novembre 2016, que le vaccin Mosquirix® sera déployé dans le cadre de projets pilotes dans 3 pays d'Afrique subsaharienne en 2018. Ces projets pilotes pourraient ouvrir la voie à un déploiement plus large du vaccin si son innocuité et son efficacité sont jugées acceptables. [73][76][77]

3.1.4 Le VIH

Le VIH est depuis son apparition à la fin des années 70, un véritable fléau pour l'humanité. Même si l'espérance de vie et le confort des patients atteints se sont considérablement améliorés ces dernières années notamment avec la mise en place des trithérapies. En 2015, on comptait 36,1 millions de personnes atteintes dans le monde et plus de 1,1 millions de décès, la majorité étant sur le continent africain.

3.1.4.1 Description du VIH

Le VIH est un virus appartenant à la famille des rétrovirus qui s'attaque aux cellules de notre système immunitaire et notamment les lymphocytes CD4+, grands acteurs de notre immunité. En affaiblissant notre immunité, le VIH assure sa survie dans l'organisme et le sujet infecté se retrouve alors sans défense face aux autres virus et bactéries de l'environnement. Ce virus se transmet via les liquides biologiques de notre corps, notamment le sang et les liquides séminaux. La voie majeure de la transmission reste donc la voie sexuelle.

Cette maladie va présenter plusieurs stades d'évolution après la première infection :

- *La primo-infection* : c'est l'invasion progressive de l'organisme par le VIH. L'organisme met en place une première réaction immunitaire qui entraîne la diminution de la charge virale, c'est-à-dire du nombre de virus présent dans le sang, après le pic de réplication intense initial des premières semaines et mois. Lors de cette première phase, la charge virale est forte et le risque de transmission est donc augmenté. Les anticorps apparaissent entre 2 et 3 semaines après l'infection, c'est le passage de l'état séronégatif à celui de séropositif

- *La phase asymptomatique* : c'est une période allant de 2 à 5 ans durant laquelle la personnes infectée n'aura quasiment aucun symptôme. Le virus continue d'infiltrer les lymphocytes CD4 dont le nombre va diminuer peu à peu.

- *La phase d'accélération* : Epuisé, le système immunitaire s'effondre et le nombre de lymphocytes infectés augmente de façon exponentielle, ce qui va entrainer une importante chute de leur nombre en un temps très court.

- *La phase sida* : Le système immunitaire a quasiment disparu et c'est alors qu'avec des germes variés, les maladies opportunistes, c'est-à-dire des infections ne touchant que les personnes ayant une immunité faible, apparaissent. L'organisme ne peut plus se défendre, l'évolution est rapidement mortelle sans traitement. [78][79]

3.1.4.2 Le vaccin contre le VIH

Le vaccin contre le VIH constitue un véritable espoir pour réduire voir éradiquer cette maladie. Cependant les recherches bien que très actives sont difficiles du fait du virus lui-même et de son cycle de réplication.

3.1.4.2.1 Le cycle du VIH

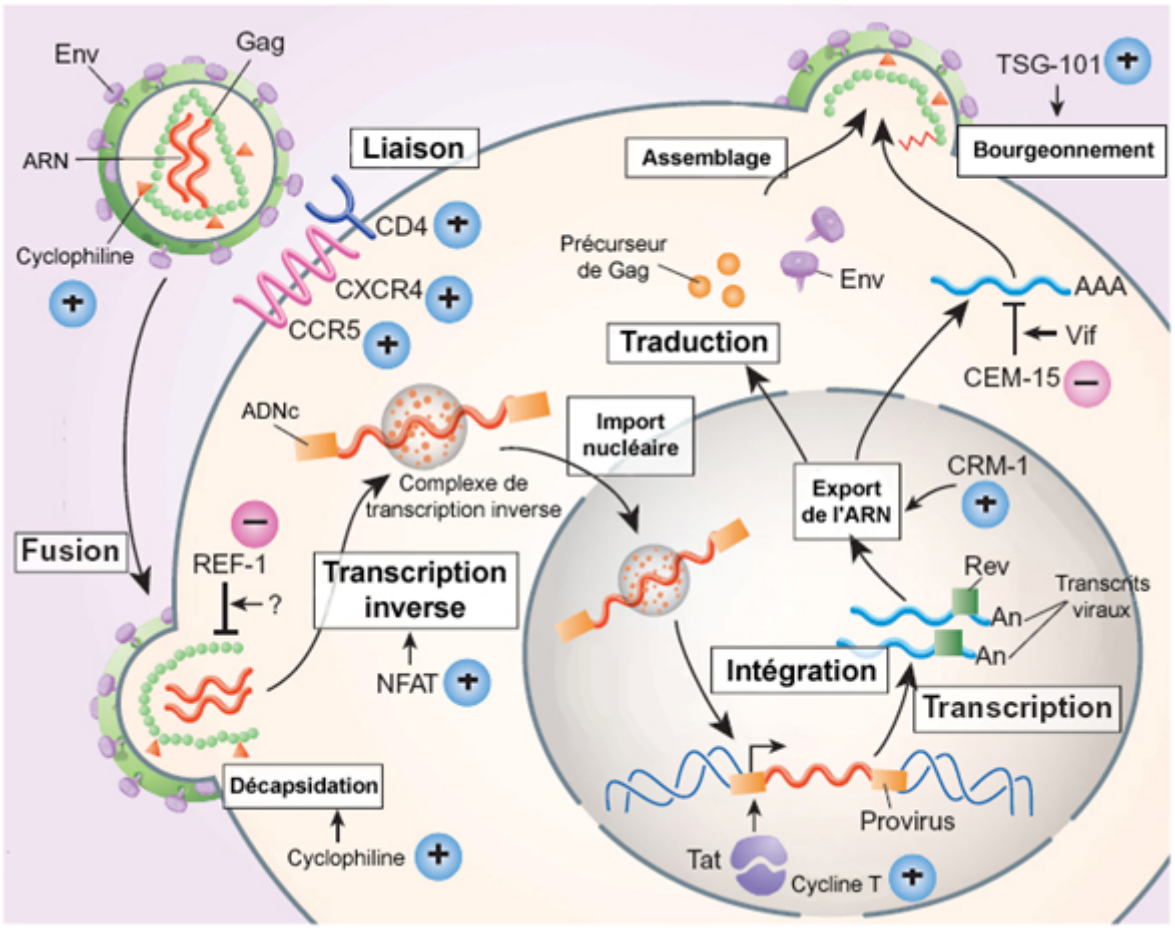

Figure 18 : Le cycle du VIH. [78]

Ce cycle montre une multitude d'étapes et nombre d'éléments qui rentrent en jeu. Pour qu'un vaccin soit efficace, il doit bloquer l'ensemble de ce cycle et il faut donc trouver un antigène qui est commun à l'ensemble de ces phases d'où l'extrême difficulté. De plus il n'existe pas un mais plusieurs VIH et cette diversité génétique complique encore la mise au point d'un vaccin efficace contre toutes ces variétés. [78][79].

3.1.4.2.2 Etats de recherche sur un vaccin contre le VIH

Il existe actuellement de nombreuses recherches sur la mise au point d'un vaccin contre le VIH dans le monde. J'ai décidé de développer celles qui me paraissent les plus pertinentes.

3.1.4.2.2.1 Le programme de l'ARNS

L'ANRS travaille actuellement sur plusieurs candidats vaccin. elle a développé une stratégie dite de « Prime Boost » dont le but est d'associer plusieurs candidats vaccin entre eux. Le premier « prime » injecté dans un premier temps commence à activer la destruction des virus. Le second « boost » injecté ensuite, vient comme l'indique son nom, augmenter de façon significative la destruction des virus dans l'organisme.

L'ANRS développe trois types d'approches vaccinales développées ci-dessous.

3.1.4.2.2.1.1 Les vaccins lipopeptidiques

C'est la première approche de l'ARNS, développée au cours des années 1990-2000 avec notamment l'essai ANRS VAC04.

Dans ce concept vaccinal, on utilise un fragment synthétique de protéines du VIH, ou peptide, destiné à induire une réponse immunitaire chez l'hôte : ce peptide agit alors comme un antigène.

Afin de faciliter la présentation du peptide au système immunitaire, le protéger et augmenter son pouvoir immunogène, un groupement lipidique lui est associé. Les lipopeptides de l'ANRS portent des fragments des protéines virales Gag, Pol et Nef, communs à un grand nombre de souches VIH circulant dans le monde.

Le candidat-vaccin LIPO-5 (constitué de 5 lipopeptides) a montré une bonne tolérance chez les personnes volontaires participant aux essais cliniques de l'ANRS. De plus, il induit des réponses cellulaires (CD8) fortes, dirigées contre plusieurs fragments du VIH, et ce chez

un nombre significatif de personnes vaccinées. Les essais cliniques continuent, en particulier en testant la stratégie « prime-boost » où LIPO-5 est associé à d'autres candidat-vaccins. [80]

3.1.4.2.2.1.2 Le vaccin à virus recombinant

Il est constitué d'un vecteur, le MVA (Virus Ankara modifié non pathogène) dans lequel ont été insérés des gènes synthétiques du VIH. Une fois injecté, le candidat-vaccin induit la production des protéines codées par les gènes VIH. L'objectif est ainsi de stimuler l'immunité cellulaire, qui permettra la destruction des cellules infectées. Des essais sont en cours sur ce candidat vaccin seul et en combinaison, dans une stratégie « prime-boost ». [80]

3.1.4.2.2.1.3 Pré-programmation des cellules dendritiques

L'ANRS en collaboration avec le Baylor Institute de Dallas a mis au point des candidat-vaccins qui permettent d'activer les cellules dendritiques. Comme nous l'avons vu dans la première partie. Ces cellules ont un rôle central dans l'immunité, car elles permettent la présentation des antigènes étrangers aux cellules effectrices du système immunitaire, notamment les lymphocytes CD4 et CD8.

Des anticorps monoclonaux capables de se fixer à la surface des cellules dendritiques, permettent leur stimulation. La préparation vaccinale constituée d'un tel anticorps monoclonal couplé à des antigènes du VIH, va permettre la stimulation des cellules dendritiques et la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique.

Dans ce cas, on n'agit pas directement sur le virus du VIH mais sur l'immunité. Ce vaccin est plus à visée prophylactique que curative. L'essai DALIA lancé en 2009 est toujours en cours, les premiers résultats ont montré que le vaccin est bien toléré. [80]

3.1.4.2.2.2 Le programme du CNRS en partenariat avec l'université d'Aix-Marseille

3.1.4.2.2.2.1 Une stratégie différente

Dans cette stratégie de vaccination mise en place par l'équipe du professeur Erwann Loret, ce n'est pas le virus du VIH qui est visé mais une protéine, la protéine Tat Oyi. Cette dernière est sécrétée par les cellules infectées par le VIH et permet l'atteinte des cellules de notre immunité en protégeant le virus, empêchant la destruction des cellules dans lequel il se trouve.

L'objectif de ce candidat-vaccin est de faire produire par notre organisme des anti-corps visant cette protéine, permettant de la neutraliser et donc au corps de se débarrasser avec facilité du virus du VIH. (81)

3.1.4.2.2.2.2 Essais et résultats

En 2013, un essai de phase IIb a été mené sur une cinquantaine de volontaires au centre d'investigation clinique de l'hôpital de la Conception des hôpitaux de Marseille. Ces volontaires ont été divisés en quatre groupes :

- Un groupe de contrôle ne recevant qu'un placebo.
- Un groupe recevant une dose de vaccin dosé à 11 µg
- Un groupe recevant une dose de vaccin dosé à 33 µg
- Enfin un groupe recevant une dose de vaccin dosé à 99 µg.

Tous les volontaires étaient séropositifs, sous traitement par trithérapie et étaient de bons contrôleurs du virus. Suite aux injections, ils ont arrêté leur traitement pendant deux mois. L'objectif était de voir si le vaccin aller empêcher l'augmentation rapide du nombre de virus du VIH dans le sang de ces volontaires à laquelle on doit s'attendre quand un séropositif au VIH arrête brutalement son traitement.

Dans les trois premiers groupes, des rechutes brutales ont été observées, comme on s'y attendait. Cependant, dans le dernier groupe, celui ou la dose était la plus élevée, 60% des volontaires n'ont eu qu'une rechute extrêmement modérée. Mais le résultat le plus important est que pour trois volontaires de ce groupe, la charge virale n'a pas été détectée dans leur sang et que cela est toujours le cas deux ans après l'injection.

Les résultats complets de l'essai n'ont pas encore été publiés, il faut donc attendre avant de pouvoir conclure sur ces résultats même s'il apparait que ce vaccin-candidat pourrait être un potentiel vaccin curatif. (81)

Nous venons de voir les différents vaccins en développement qui pourront peut-être un jour nous aider à vaincre des maladies tel que le paludisme ou le VIH, responsables d'un grand nombre de morts chaque année. Mais les perspectives d'avenir pour les vaccins ne s'arrêtent pas à cela, de nouvelles voies d'injection se profilent.

3.2 Les nouvelles techniques de vaccination et celles à venir

Comme nous l'avons vu lors de la seconde partie de cette thèse sur les controverses de la vaccination, l'un des arguments des « contre-vaccin » est le geste en lui-même. En effet la voie musculaire avait été choisie de façon empirique et surtout car c'était la seule partie de notre corps facilement accessible et où le contrôle de la dose injectée pouvait se faire. De nos jours de nouvelles techniques voient le jour, différentes et moins intrusives.

3.2.1 Des sprays nasaux

Cette technique n'est pas nouvelle puisqu'elle est utilisée depuis déjà 8 ans aux Etats-Unis et 5 ans aux Canada. Mais elle est inédite en France où le laboratoire AstraZeneka va commercialiser un vaccin antigrippal en spray nasal très prochainement. Cette technique est facile et rapide, elle n'est pas douloureuse donc très préconisée pour les enfants. Le vaccin sous forme de très fines gouttelettes recouvre la muqueuse du nez richement vascularisée.

Cela permet un accès facile et rapide aux cellules de l'immunité. De nombreux retours américains et canadiens montrent une efficacité semblable de ces vaccins à ce plus traditionnel. (3)

3.2.2 Une nouvelle voie : l'épiderme

L'épiderme est l'objet de nombreuses recherches par les équipe du monde entier comme voie possible de l'injection des vaccins car il est très riche en CPA, notamment les cellules de Langerhans, concentrées autours des follicules pileux.

3.2.2.1 Un laser traversant l'épiderme

L'équipe de Behazine Combadière, directrice de recherche Inserm de l'unité mixte « immunité et infection » de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière de Paris travaille sur ce projet. Elle a eu l'idée d'utiliser une colle à base de cyanoacrylate pour épiler chimiquement la peau et de percer à l'aide d'un laser des micropores de quelques millimètres à sa surface. Cela permettrait aux vaccins sous forme de solution liquide contenant les antigènes, de pénétrer facilement jusqu'aux cellules de Langerhans une fois mis au contact direct de la peau. Ce type de vaccin n'est encore qu'un projet et n'as été testé que sur les animaux pour le moment. (3)

3.2.2.2 Un patch d'antigènes

Plusieurs projets sont en cours dans le monde actuellement.

L'équipe de Mark Praunitz du Georgia Institute of technology d'Atlanta aux Etats Unis, mise sur un patch constitué d'une centaine de microaiguilles de moins d'un millimètre faites de polymères résorbables et imprégnées d'antigènes. L'avantage de ce patch repose sur le fait que ces microaiguilles disparaissent spontanément quelques minutes après applications. Des essais devraient commencer au cours de l'année 2017.

Une autre équipe, française, de la start up DBV, développe une technique déjà utilisée contre les allergies, l'immunothérapie par voie épicutanée. Cela consiste à concentrer dans un

patch semblable à ceux utilisé contre le tabac, des particules sèches d'antigène vaccinal. Avec la transpiration naturelle, les particules sèches se solubilisent en quelques heures, traversent la peau et interagissent avec les cellules de Langerhans. Des essais sont en cours depuis 2016 en Suisse.

L'avantage de cette forme est d'être plus facile d'utilisation, moins traumatique et surtout beaucoup moins cher que la précédente. [3]

3.3 Retrouver la confiance de l'opinion publique

Comme nous l'avons vu, la confiance en la vaccination depuis quelques années a chuté devant les nombreux scandales de ces dernières décennies. Nous avons vu que cette confiance est compliquée mais surtout longue à retrouver. Jusqu'à il y a peu de temps, les autorités publiques ne se préoccupaient pas de cela mais devant la réapparition d'épidémies et le signal d'alarme des professionnels de santé, une volonté de réhabilitation de la vaccination est en cours.

3.3.1 La semaine de la vaccination

Depuis 2005, chaque année est organisée pendant 7 jours au mois d'avril, la semaine de la vaccination. Très méconnue en France, cette initiative est depuis l'année dernière beaucoup plus exposée grâce à l'implication plus importante des autorités et des différents acteurs.

Cet événement est coordonné au niveau national par le ministère de la Santé et Santé publique France, et piloté en région par les Agences régionales de santé (ARS). Les nombreux partenaires nationaux impliqués dans l'organisation de cet événement sont un relais dynamique auprès de leurs réseaux régional et local.

De nombreux professionnels de santé et de nombreuses structures : centres de vaccination, centres de protection maternelle et infantile, établissements de santé, organismes d'Assurance maladie, mutuelles, collectivités territoriales et locales, autres services de l'État

(Éducation nationale, Travail, Jeunesse et Sports), associations, sont impliqués dans son déroulement.

Le but de cette semaine est de permettre via le plus de moyens possibles, un accès à une information vérifiée sur la vaccination au plus grand nombre. Ainsi entre le 25 et 30 avril 2016, l'Ordre des pharmaciens y a également participé afin de promouvoir la vaccination au cours de cette semaine, via la publication sur les réseaux sociaux, de réflexions vraies ou fausses en rapport avec les vaccins et les vaccinations. Le but était de rappeler les bienfaits de la vaccination et de couper court à des préjugés. [82]

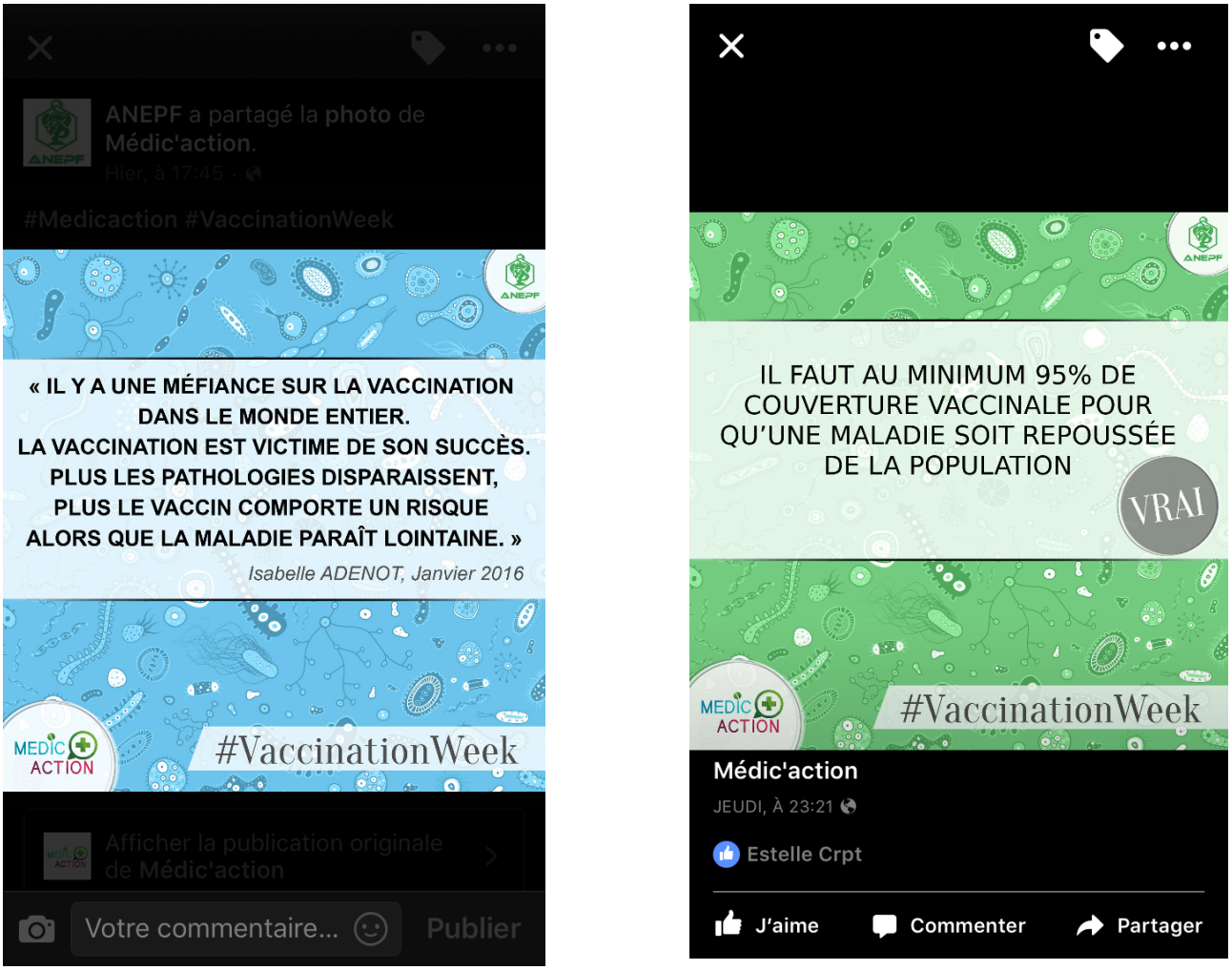

Figure 19 : Exemple de message diffusé sur le réseau social Facebook.

3.3.2 Mise en place d'un site internet officiel

Le 26 avril 2016, à l'occasion de la semaine de la vaccination en Europe, la ministre de la santé Marisol Touraine a lancé officiellement le site internet vaccination-info-service.fr. Le but de ce site est de permettre à tous un accès facile à toutes les informations possibles et utiles sur les vaccins et à répondre aux questions que l'opinion publique pourrait se poser. C'est le premier site de ce genre, dont l'information est totalement contrôlée par les autorités publiques et donc chaque information est vérifiée et documentée.

Le site se divise en six grandes catégories :

- généralités sur la vaccination
- les maladies et leurs vaccins
- les vaccins disponibles en France
- la vaccination au cours de la vie
- la vaccination et les maladies chroniques
- questions pratiques.

Chaque catégorie est elle-même divisée en sous-catégorie. Le site est très bien fait, ludique et facile d'utilisation. Il permet l'accès à des informations objectives et claires dans un langage permettant la compréhension par tous. [83]

Figure 20 : Interface du site www.vaccinationinfoservice.fr. [83]

3.3.3 Mise en place du dossier pharmaceutique (DP) vaccination

Très attendu depuis plusieurs mois, le DP vaccination est une réalité depuis le mois de septembre 2016.

3.3.3.1 Généralités sur le dossier pharmaceutique

Le dossier pharmaceutique (DP), a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens a été chargé de sa mise en œuvre.

Il recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien.

Le DP n'est pas obligatoire, il doit être proposé au patient et créé par le pharmacien en accord avec ce dernier. Le patient signe avec son pharmacien une autorisation d'ouverture qui lui est remis. Le pharmacien peut également en conserver une copie. [84]

3.3.3.2 Objectifs du dossier pharmaceutique

L'objectif du DP est de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. De plus, il est accessible désormais aux pharmaciens et médecins, il améliore donc la coordination entre professionnels de santé, le décloisonnement ville-hôpital. Enfin, il sécurise la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique grâce aux DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels, DP-Suivi sanitaire. [84]

3.3.3.3 Particularités du dossier pharmaceutique vaccination

Sa particularité vient du fait que les délivrances de vaccins par le pharmacien resteront disponibles pendant 21 ans. L'objectif est de pouvoir retrouver la date des dernières vaccinations et d'être vigilant aux différents rappels. Pour cela il fallait une durée de conservation plus longue, le rappel du DTP se faisant par exemple tous les 20 ans entre 25 et 65 ans.

Les fabricants de logiciels informatiques ont déjà proposé la mise en place d'alerte s'affichant lorsqu'un rappel de vaccin est nécessaire. L'objectif est bien entendu d'améliorer la couverture vaccinale et d'encadrer le patient qui souvent s'il n'as plus de carnet de santé ne se souvient pas de ses dates de vaccination. [84][85].

Toutes ces mesures visent à améliorer la couverture vaccinale, l'accès du grand public aux différentes informations sur le vaccin et la vaccination et de retrouver la confiance de l'opinion publique. Mais la mise en place du DP vaccin ouvre aussi une nouvelle voie ou le pharmacien français a un rôle à jouer, la mise en place de la vaccination à l'officine.

3.4 Le pharmacien et la vaccination à l'officine

Dans un contexte où la couverture vaccinale chute et où le nombre de médecins généralistes diminue également et se retrouvent surchargés, le pharmacien d'officine de par sa répartition, sa facilité d'accès et ses compétences se retrouve être un acteur possible dans la vaccination.

Cela n'est pas nouveau puisque ce droit a été obtenu en 1995 aux États-Unis, en 2002 au Royaume Uni, en 2007 au Portugal, en 2012 au Canada, avec toujours comme nous allons le voir des résultats bénéfiques sur la couverture vaccinale.

En France, les avis sont très partagés mais ce droit est prévu dans la loi HPST de 2009 et tout récemment, le 16 octobre 2016, un décret en faveur de son application a été voté à l'assemblée nationale.

3.4.1 Exemple de la mise en place de la vaccination à l'étranger

3.4.1.1 Le modèle américain

Entre 1995 et 2009, chacun des états confédérés des Etat-Unis d'Amérique a fait évoluer sa législation pour autoriser la vaccination par les pharmaciens d'officine. Les autorités américaines estimaient que le taux de vaccination des différentes populations n'avait pas atteint un niveau optimal. Dans ce contexte, les pharmaciens représentent des points d'accès facile permettant d'augmenter les taux de couverture vaccinale. Les pharmaciens ont commencé leurs activités d'immunisation en se concentrant sur le vaccin contre la grippe, puis cela a été rapidement étendu à d'autres vaccins devant le succès rencontré.

Selon les Centers for Disease Control and Prevention, 25 % des vaccins contre la grippe sont administrés par des pharmaciens. En outre, environ 50 % des vaccins contre le zona ont été administrés par des pharmaciens. Ils jouent également un rôle fondamental lors des pandémies de grippe, des épidémies de DTCOQ, de méningocoque et autres crises de santé publique. Ainsi, l'implication active des pharmaciens a permis d'augmenter de façon

considérable la prise de conscience du public et les connaissances relatives à l'importance de la vaccination.

Cependant, seuls les pharmaciens volontaires et ayant les compétences requises peuvent réaliser ce geste. Le programme de formation de l'American Pharmacists Association sur les vaccinations en pharmacie, qui est reconnu par les Centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis (CDC) pour sa qualité et son contenu, est la référence absolue pour la profession. D'une durée de 20 heures, il traite des vaccins recommandés aux patients tout au long de leur vie. Il faut suivre ce programme pour pouvoir vacciner et aujourd'hui ce sont 300000 pharmaciens américains qui sont habilités. Les services de vaccination ont permis aux pharmaciens américains de démontrer la valeur qu'ils apportent aux soins des patients, aux professionnels de santé et à la santé des populations. (86)

3.4.1.2 Le modèle portugais

En Europe, peu de pays autorisent la vaccination à l'officine mais c'est le cas depuis 2007 du Portugal pour les mêmes raisons que nos voisins américains mais seulement pour le vaccin contre la grippe. De ce fait en 2008, l'Association des Pharmacies Portugaises a ainsi créé un modèle d'intervention, de formation et des recommandations pour soutenir les pharmacies dans la mise en œuvre de ce nouveau service.

La vaccination se fait par des professionnels légalement qualifiés, qui doivent disposer des installations, matériaux et équipement requis pour assurer la qualité et la sécurité du service. Comme aux Etats-Unis, les pharmaciens doivent suivre une formation spécifique pour obtenir une certification initiale, complétée d'une recertification périodique de leurs compétences par l'Ordre des pharmaciens.

La possibilité de se faire vacciner dans plus de 2 260 points du pays, sans avoir besoin de prendre rendez-vous et d'attendre a conquis de nombreux Portugais. Ainsi durant l'hiver 2014, les pharmacies portugaises ont distribué environ 600 000 vaccins contre la grippe, elles ont ainsi facilité l'accès à la vaccination à des milliers de Portugais. Le taux de vaccination dans les pharmacies a été de 49,3 %. Soit près d'un vaccin sur deux. De plus, la couverture vaccinale des plus de 65 ans s'est grandement améliorée.

Les pharmaciens portugais se sont très investis dans ce nouvel aspect de notre profession. En effet, plus de 2 260 pharmacies sur 2 935, soit 77 % des pharmacies, ont participé à la campagne de vaccination contre la grippe et plus de 3 061 pharmaciens sur 8 665, soit plus de 26 %, sont habilité à vacciner. [86][87]

Ces deux modèles ne sont pas les seuls puisqu'il existe une vingtaine de pays dans lesquels la vaccination par le pharmacien est en place, à divers échelles. A chaque fois, cette mise en place est un succès auprès du grand public et on observe en moyenne une augmentation de 10 %, voire plus, de la couverture vaccinale lorsque les pharmaciens ont eu l'autorisation de vacciner. [85]

3.4.2 Etat des lieux de la vaccination par le pharmacien d'officine en France

Depuis la loi HPST de 2009, il a été envisagé de donner un rôle au pharmacien d'officine dans la vaccination. Tombé dans l'oubli depuis, ce dossier ne cesse d'être rouvert puis fermé depuis quelques années. Mais dernièrement, le 14 octobre 2016, l'Assemblé Nationale a voté un décret en sa faveur. Que dit ce décret ? La vaccination par le pharmacien d'officine est-elle vraiment pour demain ?

3.4.2.1 Qui peut vacciner actuellement en France ?

Seules trois professionnels de santé sont habilités à vacciner en France.

3.4.2.1.1 Les médecins

Le médecin traitant est pour l'instant le principal acteur de la vaccination, il en est le prescripteur et le praticien effectuant l'injection. Cependant, le nombre de médecins libéraux diminue de même que leur disponibilité. Les médecins s'investissent en priorité dans les soins curatifs plutôt que préventifs. Enfin, dans presque la moitié des cas, c'est le sujet qui est à l'initiative de sa dernière vaccination et les personnes peu ou pas malades consultent rarement le médecin juste pour un vaccin. (88)

3.4.2.1.2 Les infirmiers

Le personnel infirmier est habilité à pratiquer les injections de vaccinations ou de tests tuberculiniques dans le strict cadre d'une prescription ou d'un protocole médical, comme pour le vaccin antigrippal. Mais le nombre d'infirmiers libéraux est faible, environ 64000 en France. De plus, ce personnel est plus investi encore une fois dans les soins ambulatoires que dans la prévention et encore une fois, elle ne peut cibler toute la population française. (88)

3.4.2.1.3 Les sages-femmes

Les sages-femmes peuvent prescrire et administrer certains vaccins. Cependant, ce sont les moins accessibles par le grand public. En effet, sur environ 15700 sages-femmes, 80% exercent en tant que salariées dans des établissements de soins publics ou privés et de plus elles ne voient qu'un faible pourcentage de la population, femmes enceintes et nourrissons. (88)

3.4.3 Les avantages du pharmacien d'officine dans le cadre de la vaccination

3.4.3.1 La répartition géographique et l'accessibilité

Les pharmacies d'officine sont au nombre d'environ 22000, réparties sur le territoire français selon des critères légaux, afin d'approvisionner de façon optimale la population en produits de santés. Grâce à cette répartition, le public a accès facile, sans rendez-vous, et 7 jours sur 7 aux produits de santés et aux soins de premiers recours autorisés au pharmacien. De plus le pharmacien est toujours en collaboration avec les autres acteurs de la chaine de soin, médecins et infirmières, mais également les aides à domiciles ou auxiliaire de vie. [88][90]

3.4.3.2 La fréquentation

Chaque jour, ce n'est pas moins de quatre millions de personnes, non nécessairement malade, qui poussent la porte de leur pharmacie pour un produit et des conseils. 78,4% des pharmaciens déclarent être sollicités quotidiennement par 1 à 5 clients sur la vaccination, ce qui correspondrait environ à 110 000 personnes. [88]

3.4.3.3 Les missions actuelles du pharmacien

Les missions actuelles du pharmacien d'officine peuvent être divisées en trois pôles qui sont déjà en adéquation avec le fait de mettre en place la vaccination à l'officine.

3.4.3.3.1 Approvisionnement en produits de santé

Le pharmacien d'officine se doit d'approvisionner un bassin de population défini en produits de santé réglementés. En matière de vaccin, le pharmacien d'officine doit prévoir, gérer et financer lui-même le stock. Il s'agit de produits thermosensibles, à péremption courte, acheminés et conservés selon une rigoureuse chaine du froid.

Le pharmacien d'officine gère donc déjà l'approvisionnement en vaccins et connait très bien le cycle de la chaine du froid. Si la vaccination se faisait en officine, le patient gagnerait du temps et éviterait une visite chez son médecin traitant, de plus il y aurait moins de risque de rupture de la chaine du froid, le vaccin servant directement après sa sortie de son espace de stockage la pharmacie. (88)

3.4.3.3.2 Contrôler les produits de santé, les prescriptions et les demandes spontanées

Le pharmacien d'officine se doit de toujours valider l'adéquation du produit à la demande formulée sur prescription ou non. Ce contrôle porte sur toutes les opérations de l'acquisition du produit auprès des grossistes jusqu'à sa délivrance auprès des destinataires. Il n'hésite pas à contacter ou réorienter vers un médecin quand cela lui semble nécessaire. Appliqué à la vaccination, le pharmacien est donc déjà tout à fait capable de valider ou non une vaccination selon le profil de risque éventuel du bénéficiaire. (88)

3.4.3.3.3 Conseiller

Le pharmacien d'officine est l'un des seuls acteurs de santé à pouvoir conseiller n'importe quel client, n'importe quand et gratuitement. Nous pouvons prendre le temps de rappeler l'intérêt de la vaccination, informé sur les risques … (88)

3.4.3.3.4 Mettre en place le dossier pharmaceutique vaccination

La mise en place du DP en général et du DP vaccination depuis septembre est un réel atout pour le pharmacien dans le cadre de la mise en place de la vaccination à l'officine. En effet, grâce aux DP, le pharmacien peut avoir accès au 4 derniers mois de traitement du patient même s'il a pris les médicaments dans une officine différente. Cela permettrait de réorienter vers le médecin si un traitement faisait que la vaccination serait contre-indiquée ou nécessiterait un avis médical.

Enfin, la mise en place du DP vaccination et surtout de sa durée de conservation de 21 ans, permettrait au pharmacien de vérifié régulièrement l'état vaccinal de son patient, de lui rappeler ses rappels … [88][90][91]

3.4.4 Que dit l'amendement n°AS255 de la PLFSS 2017 ?

Voici un extrait de cet amendement :

« L'État peut autoriser, à titre expérimental et pour une durée de trois ans, le financement par le fonds d'intervention régional mentionné à l'article L. 1435- 8 du code de la santé publique, de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière aux personnes adultes. […] »

Toutes les études récentes ont révélé la défiance des français pour les vaccins et par voie de conséquence l'insuffisance de la couverture vaccinale en France chez les adolescents et les adultes. Ce déficit d'immunisation de la population n'assure plus la protection des plus fragiles, ce qui conduit à l'extension des maladies infectieuses.

A titre d'exemple, en ce qui concerne la grippe, seulement 48 % des assurés à risque se sont fait vacciner en 2015- 2016, soit un recul de plus de 14 points depuis 2009. Le coût de l'épidémie de grippe 2014- 2015 a été évalué par l'InVS et la CNAM-TS à 180 millions d'euros. Selon les mêmes sources, plus d'un millier de cas graves de grippe ont été signalés en 2015- 2016 à l'InVS. Parmi ces cas graves admis en réanimation, 16 % sont décédés. Si la

couverture vaccinale était de 75 % (objectif fixé par l'OMS) 3 000 décès seraient évités chez les personnes de 65 ans et plus.

L'objet de la mesure proposée est donc d'améliorer la couverture vaccinale contre la grippe. Il s'agit de faire accéder davantage de personnes adultes à la vaccination en permettant aux pharmaciens, à titre expérimental, en complément des autres professionnels de santé habilités et non à leur détriment, d'administrer le vaccin contre la grippe saisonnière. En effet, les exemples internationaux donnent tous des résultats très concluants (États-Unis, Canada, Australie, Royaume Uni, Portugal, Irlande, Suisse, où 13 à 30 % des personnes ainsi vaccinées ne l'avaient jamais été).

Il est proposé d'éprouver le dispositif dans le cadre d'une expérimentation de trois années. Les conditions d'application de cette mesure, notamment les modalités de formation des pharmaciens, les conditions techniques dans lesquelles ces vaccinations seront réalisées, celles d'information du médecin traitant, et les modalités d'évaluation de l'expérimentation seront définies par décret. » [89]

Cet amendement nous apprend que la vaccination par les pharmaciens d'officine se rapproche un peu plus. Cela correspondrait pour le moment seulement au vaccin contre la grippe saisonnière et sur une première expérimentation de 3 années. Les autorités publiques ont reconnu que les vaccins sont victimes d'une mauvaise image et que la couverture vaccinale diminue. Les résultats de nos voisins européens ou même américains prouvent que la vaccination par le pharmacien d'officine permet d'étendre la couverture vaccinale, premier objectif des autorités publiques. Nous avons donc complètement un rôle à jouer.

Cependant, cet amendement doit être suivis d'un décret d'application ce qui peut prendre jusqu'à 6 à 8 mois et des zones sombres subsistent et la mise en place réel de la vaccination à l'officine ne devrait se faire qu'en 2018.

3.4.5 Les points sombres de la mise en place de la vaccination à l'officine

La plupart de ces zones d'ombre devrait être réglée lors de la mise en place du décret d'application de l'amendement n°AS255 de l'article 39 de la PFLSS 2017. A ce jour, ce décret n'est pas encore terminé et je vois plusieurs points qui peuvent compliquer la mise en place de la vaccination à l'officine.

3.4.5.1 Le local

En effet la vaccination n'est pas un geste anodin qui peut se pratiquer au milieu de l'officine. Comme dans le cadre des entretiens pharmaceutiques, il me semble important d'avoir un local adapté aux normes actuelles et équipé du matériel nécessaire. Ce dernier se doit d'être situé dans la pharmacie, de garantir l'intimité du malade.

Je pense que les autorités publiques devraient cependant exercer un contrôle régulier de ces locaux, afin de garantir la sécurité des patients et éviter les risques sanitaires d'un local inadapté.

3.4.5.2 La rémunération du pharmacien

Le vaccin sera j'imagine facturé à la sécurité sociale comme nous le faisons actuellement. Cependant, l'acte de la vaccination doit être facturé en plus. En effet le pharmacien va prendre du temps pour accueillir le patient, vérifier qu'il n'y ait pas besoin de recours vers le médecin souhaité, préparer son matériel, vacciner le patient, nettoyer puis tarifier sa prestation au patient. Tout cela prend du temps.

L'idéal serait de facturer un honoraire supplémentaire ou un forfait lors de la facturation du vaccin à la sécurité sociale dans le cadre du tiers payant et d'éviter une paperasse importante ainsi que des délais de remboursement long basé sur la preuve de l'acte effectué qui à mon avis découragerait les pharmaciens.

3.4.5.3 L'archivage des actes de vaccination

La délivrance du vaccin sera vue dans l'ordonnancier de la pharmacie mais on ne saura pas s'il y a eu acte de vaccination ou non. Pour moi il faudrait mettre en place un nouveau registre d'enregistrement de l'acte en lui-même, tenu par le pharmacien ou l'on retrouverait, le nom du vaccin, numéro de lot, date de péremption, nom du patient. Pour éviter les faux, on pourrait réintroduire les vignettes sur les vaccins concernés et ainsi les reporter sur ce fameux registre.

3.4.5.4 La formation du pharmacien d'officine

C'est, bien sûr, le point le plus important de la mise en place de la vaccination à l'officine. En effet, comme je l'ai déjà dit, la vaccination n'est pas un geste anodin et doit être réalisé par un personnel formé.

Il est donc important que nous soyons formés de manière officielle et par des formations reconnues par les autorités publiques. Il me semble également important que cette formation soit régulière ou renouvelée au bout d'un certain nombre d'années.

Nos confrères étrangers ont pour la plupart mis en œuvre des modules d'une vingtaine d'heures ce qui me semble raisonnable à suivre par un pharmacien d'officine fort occupé et qui serait fort possible à mettre en place dans le cadre de la formation continue à laquelle doit se résoudre chaque professionnel de santé français.

Les étudiants en pharmacie se dirigeant vers la voie de l'officine pourraient également être directement formés avant la fin de leurs études.

A mon avis, la formation du pharmacien d'officine et surtout la mise en place d'un local adapté pour sécuriser l'acte vaccinal reste les deux difficultés majeurs de la mise en place de la vaccination à l'officine. Mais ces deux conditions sont à mes yeux les plus importantes pour garantir à nos patients un acte de qualité. Même si notre rôle est limité pour le moment à l'administration du vaccin contre la grippe, j'ai bon espoir que le pharmacien devienne d'ici quelques années, l'un des acteurs majeurs de la vaccination en France. Mais pour terminer ce travail, on peut se poser la question de l'opinion des professionnels de santé et des patients sur la mise en place de la vaccination à l'officine.

3.4.6 Réactions à la mise en place de la vaccination à l'officine

3.4.6.1 Opinion des professionnels de santé

Bien entendu, les professionnels de santé habilités à vacciner, médecins, infirmiers et sages-femmes ne sont globalement pas favorables à la mise en place de la vaccination à l'officine. Beaucoup craignent un manque à la sécurité de l'acte vaccinal. A nous de leur prouver via une formation solide et des locaux adaptés ainsi que des résultats rapides sur la couverture vaccinale que leurs doutes sont infondés.

En ce qui concerne nos confrères pharmaciens, les avis sont très partagés. Beaucoup pensent ne pas avoir le temps ni les moyens de mettre en place la vaccination à l'officine. D'autres pensent aux résultats très limités de la mise en place des entretiens pharmaceutiques, chronophages et mal remboursés. Cependant, une majorité de pharmaciens se déclare en faveur de la vaccination à l'officine. Pour ma part, je pense qu'il n'y aura pas les problèmes liés aux entretiens pharmaceutique, l'acte de vacciner étant rapide. [91][92]

3.4.6.2 Opinion du public

Selon une étude Etude réalisée par Satispharma et OpinionWay avec le soutien du laboratoire Mylan auprès de 5988 clients d'officine entre le 06 janvier et le 23 mars 2016, 8 patients sur 10 se déclarent en faveur de la vaccination à l'officine par leur pharmacien.

De plus, 3 sur 4 iraient probablement se faire vacciner en officine si cela était possible. Juste pour le vaccin de la grippe, représentant environ 3,8 millions de doses, cela ferait une moyenne de 170 personnes par officine.

D'autres études montrent des résultats comparables. Les français sont vraiment favorables à la mise en place de la vaccination, antigrippal pour le moment, à l'officine et par leurs pharmaciens en lesquels près de 90% ont une confiance totale. [91][92]

Conclusion

La vaccination reste une découverte majeure qui a profondément marqué l'histoire de l'humanité et son rapport aux maladies infectieuses. Alors que nous subissions les épidémies, nous avons réussi à en contrôler certaines et même à éradiquer l'une des pires de l'histoire de notre espèce, la variole. Les preuves de ses bienfaits sont nombreuses et de nos jours les épidémies et les pandémies se font rares notamment dans les pays où la couverture vaccinale est importante. Car le vaccin en lui-même ne suffit pas, il faut que la couverture vaccinale soit importante, au moins 75%, voire plus en fonction de l'agent infectieux ciblé. Nous l'avons vu, un vaccin a une composition complexe à l'origine de son succès mais aussi de sa méfiance.

En effet, de nombreux scandales ont émaillé l'histoire de la vaccination, Lubeck, l'hépatite B en France, et bien d'autres. Un mouvement anti-vaccin est né dès l'apparition de la vaccination mais a pris énormément d'ampleur depuis la fin du XXème siècle. Tous les aspects de la vaccination sont visés par ce mouvement, les composants des vaccins, notamment l'aluminium, l'acte en lui-même, certains viennent même à douter de la réelle efficacité des vaccins et expliquent l'amélioration de l'espérance de vie et la diminution des maladies depuis le XIXème siècle grâce à l'amélioration des conditions de vie sanitaire et alimentaire de la population. Cela est sans doute vrai mais comme nous l'avons vu, ne suffit pas à elle seule à expliquer cette conséquence. Les nombreux scandales ainsi que le lobbying des anti-vaccins a grandement entaché la réputation des vaccins et depuis quelques décennies la couverture vaccinale chute. Les années passant, de plus en plus d'études prouvent qu'on ne peut mettre un lien entre la vaccination et les nombreux problèmes qu'on lui impute. De plus, des épidémies de maladies qu'on pensait contrôlées réapparaissent, à l'instar de la rougeole en France.

Cependant, la vaccination continue d'avancer et de progresser chaque jour. Un nouveau vaccin contre la Dengue, mal terrible des zones équatoriales, est sorti récemment et reste très prometteur. D'autres suivront, même si le chemin est encore long. De nouveaux procédés de vaccinations sont également à l'étude et les autorités publiques, devant la chute de la couverture vaccinale, font des efforts pour retrouver la confiance des Français en la vaccination.

Enfin, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la vaccination. Même si cela est déjà le cas dans plusieurs pays du monde, la France est sur le point de le mettre en place. Le

pharmacien d'officine est tout à fait apte de par sa formation, son accessibilité, ses compétences et son savoir-faire à jouer ce rôle même si cela se limite pour l'instant au vaccin antigrippal. Il ne reste qu'à sécuriser le geste vaccinal au sein de l'officine, se former et mettre en place un local adapté pour montrer aux autorités ainsi qu'aux autres professionnels de santé que notre profession peut permettre d'obtenir d'ici quelques années la meilleure couverture vaccinale antigrippale jamais vue en France.

BIBLIOGRAPHIE :

(1) Vaccination. [en ligne]. Sur : Wikipedia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccination. (Consulté en Janvier 2016).

(2) Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 1er juin 2015 [en ligne]. Sur l'Institut National de Veille Sanitaire. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Archives/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-1er-juin-2015. (Consulté en Janvier 2016).

(3) Gozlan Marc, Ratel Hervé, Riou-Milliot Sylvie. Vaccins pourquoi on ne peut s'en passer. Sciences et avenirs n°826. Décembre 2015, p. 32-43.

(4) Variole. [en ligne]. Sur Futura Sciences. Disponible sur : http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-variole-7981/. (Consulté en Janvier 2016).

(5) Histoire de la vaccination. [en ligne]. Sur Vaccination-info. Disponible sur : http://www.vaccination-info.be/vaccination-bon-a-savoir/histoire-de-la-vaccination. (Consulté en Janvier 2016).

(6) Louis Pasteur et la vaccination contre la rage. [en ligne]. Sur Institut Pasteur. Disponible sur : http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/la-rage-dossier-presse/louis-pasteur-et-la-vaccination-contre-la-rage. (Consulté en Janvier 2016).

(7) Controverse de la vaccination. [en ligne]. Sur Wikipedia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Controverse_sur_la_vaccination. (Consulté en Janvier 2016).

(8) BEGUE.P. La vaccination, 1 ère partie: principes généraux et calendrier vaccinal. [en ligne]. Sur Cespharm. Disponible sur : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/La-vaccination-1re-partie-Principesgeneraux-et-calendrier-vaccinal-fiche-technique-mise-a-jour-avril-2013. (Consulté en Janvier 2016).

(9) AIJAN, N. La vaccination, Masson, 2009.

(10) MOSSALAYI.D. Généralité sur l'immunité. Cours Magistraux, Université de Bordeaux. 20/09/2011.

(11) MOSSALAYI.D. La réponse immunitaire innée. Cours Magistraux, Université de Bordeaux. 20/09/2011.

(12) SIMON. P. L'immunité innée. [en ligne]. Sur Cours Pharmacie. Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html. (Consulté en Janvier 2016).

(13) MOSSALAYI.D. CMH ou HLA. Cours Magistraux, Université de Bordeaux. 19/10/2011.

(14) SIMON. P. De l'immunité innée à l'immunité adaptative & Complexe majeur d'histocompatibilité. [en ligne]. Sur Cours Pharmacie. Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunite-innee-a-limmunite-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilite.html. (Consulté en Janvier 2016).

(15) MOSSALAYI.D. Les lymphocytes B. Cours Magistraux, Université de Bordeaux. 19/10/2011.

(16) SIMON. P. Les lymphocytes B. [en ligne]. Sur Cours Pharmacie. Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html. (Consulté en Janvier 2016).

(17) MOSSALAYI.D. Les lymphocytes T. Cours Magistraux, Université de Bordeaux. 14/10/2011.

(18) SIMON. P. Les lympohcytes T. [en ligne]. Cours Pharmacie. Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-t.html. (Consulté en Janvier 2016).

(19) Immunité adaptative. [en ligne]. Disponible sur : http://lewebpedagogique.com/vignalisvtcahierdetexte/2013/04/07/immunite-adaptative-schema. (Consulté en Janvier 2016).

(20) Immunologie des vaccins, principes généraux. [en ligne]. Disponible sur : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/chap1.pdf. (consulté Janvier 2016).

(21) Georget, M. L'apport des vaccinations à la santé publique. –(1ère édition). Mercuès : France Quercy, avril 2014.-266 pages.

(22) L'injection intradermique en pratique. Sanofi Aventis.

(23) Méthode d'administration des vaccins. [en ligne]. Sur Agence de la santé publique du Canad. Disponible sur : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-07-fra.php. (Consulté en Janvier 2016).

(24) L'administration d'un vaccin. 23/10/2009, mise à jour le 13/05/2014. [en ligne]. Disponible sur : http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsi/cours/administration-d-un-vaccin.html. (Consulté en Janvier 2016).

(25) Contre-indications, précautions à prendre et préoccupations des vaccins. 20/01/2014. [en ligne]. Agence de la santé publique du Canada. Disponible sur http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-02-fra.php. (Consulté en Janvier 2016).

(26) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. [en ligne] Sur le Ministère des affaires sociales, de la santé, des droits de la femme. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf. (Consulté en Janvier 2016).

(27) Torny, D. De l'obligation vaccinale à la recommandation. ADSP (actualité et dossiers en santé publique) La vaccination, n°71, p 16-18, juin 2010.

(28) INPES

(29) Cohen.R. Comment convaincre de la nécessité des vaccins. [en ligne]. Sur Info-vac. Disponible sur :

http://www.infovac.fr/index.php?option=com_docman&task=docview&id=761. (Consulté en Janvier 2016).

(30) Vaccin et vaccination. [en ligne]. Sur l'INSERM,. Disponible sur : http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination. (Consulté en Janvier 2016).

(31) Le succès des vaccins. [en ligne]. Sur GAVI. Disponible sur : http://www.gavi.org/a-propos/valeur/le-succes-des-vaccins/.(Consulté en Janvier 2016).

(32) Les maladies à préventions vaccinales. [en ligne]. Sur Mes-vaccins. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/web/diseases. (Consulté en Janvier 2016).

(33) Bègue.B. Vaccins le vrai du faux. –(1ère édition). Lonrai : Delachaux et Niestlé, octobre 2014.-153 pages.

(34) Couverture vaccinale. [en ligne]. Sur l'Institut National de Veille Sanitaire. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale. (Consulté en Janvier 2016).

(35) Hépatite A. [en ligne]. Sur l'OMS. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/fr/.(Consulté en Janvier 2016).

(36) Rage. [en ligne]. Sur l'Institut Pasteur. Disponible sur : http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/rage. (Consulté en Janvier 2016).

(37) Raude.J. Les attitudes des Français face à la vaccination, une crise de confiance ? [en ligne]. Sur LEEM. Disponible sur : http://www.leem.org/sites/default/files/Jocelyn%20Raude%20-%2011.09.13_0.pdf. (Consulté en février 2016).

(38) Biographie de medecin : Edward Jenner. [en ligne]. Sur Medarus. Disponible sur : http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/jenner.html. Mis à jour le 15/02/2014. (Consulté en février 2016).

(39) Luca.S. Mihaescu.T. History of BCG vaccine. Maedica : a Journal of Clinical Medecine. 28 mars 2013, p. 53-58 [en ligne]. Sur PubMed. Disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749764/. (Consulté en février 2016).

(40) Dellamonica.P. La vérité sur les vaccins. –(1ère édition). Monaco : Alpens Editions, 2nd semestre 2005. -94 pages.

(41) Tolou.H. Vaccin anti papillomavirus, entre efficacité et controverse. [en ligne]. Sur Mes vaccins. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/web/news/4448-vaccin-anti-papillomavirus-entre-efficacite-et-controverse. (Consulté en février 2016).

(42) Dépistage et prevention du cancer du col de l'utérus. [en ligne]. Sur HAS. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf. Mise a jour juin 2013. (Consulté en février 2016).

(43) Vaccination : dix idées fausses à corriger. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/features/qa/84/fr/. Mise à jour avril 2013. (Consulté en février 2016).

(44) SIMON.S. Les vaccins : ce qu'on nous cache sur leurs effets indésirables. –(1ère édition). Sepec : Imprim'vert, août 2014. -252 pages.

(45) Vaccins et sels d'aluminium : tout savoir en 25 questions-réponses. [en ligne]. Sur Myofaciite. Disponible sur : http://www.myofasciite.fr/Contenu/Divers/VaccinsEtSelsAluminiumToutSavoirEn25QuestionsReponses.pdf. Mise à jour novembre 2013. (Consulté en février 2016).

(46) BISHOP.Nj. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intraveinous-feeding solutions. NEJM n°322. 1997, p 1557-1561.

(47) Schema du Squalène. [en ligne]. Disponible sur : http://compmed.com/family-care/health-alerts/%E2%80%9Cpotential-risks-of-squalene-in-flu-vaccine-worse-than-the-flu/. (Consulté en février 2016).

(48) Adjuvant à base de squalène dans les vaccins. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/features/qa/77/fr/. 20/10/2011. (Consulté en février 2016).

(49) Schéma du thioversal. [en ligne]. Sur Wikipédia. Disponible sur https://fr.wikipedia.org/wiki/Thiomersal. (Consulté en février 2016).

(50) Présence de thiomersal dans les vaccins. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/features/qa/77/fr/. 20/10/2011. (Consulté en février 2016).

(51) Schéma du borate de sodium. [en ligne]. Sur wikipedia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Borax. (Consulté en février 2016).

(52) Schéma du phénoxyéthanol. [en ligne]. Sur Wikipédia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/2-Ph%C3%A9noxy%C3%A9thanol. (Consulté en février 2016).

(53) Les allergies. [en ligne]. Sur Cours Pharmacie. Disponible sur : http://www.cours-pharmacie.com/informations/les-allergies.html. Mise à jour le 31/08/2009. (Consulté en février 2016).

(54) http://opceal-tpe.e-monsite.com/pages/iii-les-ingredients-innovants-pouvant-substituer-l-oeuf-et-leurs-fonctions/b-les-allergies.html.

(55) Pauwels.R. The non specific enhancement of allergy. Allergy n°38. 1983, p 239-246.

(56) Torsh.W.C. Diphteria-pertussis-tetanos immunization, a potential cause of the sudden infant death syndrome. Neurology n°32. 1982.

(57) Bernard.S. Autism : a novel form of mercury poisoning. Medical Hypotheses n°56. 2001, p462-471.

(58) Tan.T.Q. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumonia. Pediatric n°110. 2002, p1-6.

(59) Roxburgh C.S. Trends in pneumonia and empyema in scottish children in the past 25 years. Archieves of disease in childhood n°93. 2008, p-316-318.

(60) Muoz-Almagro.C. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7 valent conjugate vaccine. Clinical infectious diseases n°46. 2008, p174-182.

(61) Lansing.M. Harley.J.P. Klein.D. Microbiologie : la recombinaison. –(1ère edition). McGrawhill. 2002, p 292-296.

(62) Schéma de la recombinaison viral de deux virus de la grippe. [en ligne]. Sur wikipedia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Recombinaison_virale#/media/File:Recombinaison-grippe.png. (Consulté en février 2016).

(63) Rakoto-Andrianarivelo.M. Re-emergence of recombinant vaccine-derived poliovirus outbreak in Madagascar. Journal of infectious deseases n°197. 2008, p1427-1435.

(64) Kerleau.M. Analyse coût/avantage d'une politique de prévention vaccinale de l'hépatite virale B. Medecine/Sciences n°11. 1995, p1474-1477.

(65) Dengue. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/topics/dengue/fr/. Mise à jour en 2017. (Consulté en janvier 2017).

(66) Dengue. [en ligne]. Sur Institut Pasteur. Disponible sur : https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue. Mise à jour juillet 2014. (Consulté en janvier 2017).

(67) Lang.J. Development of sanofi pasteur tetravalent dengue vaccine. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, n°54. 2012, p15-17.

(68) Lang.J Saville.M. Bruno.G. Developpement d'un vaccin tétravalent contre la dengue. Virologie n°14.2010, p311-321.

(69) Ebola. [en ligne]. Sur Institut Pasteur. Disponible sur : https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/ebola. Mise à jour mai 2015. (Consulté en février 2017).

(70) Maladie à virus Ebola. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/fr/. Mise à jour janvier 2016. (Consulté en février 2017).

(71) Henao-Restrepo.A.M. Longini.I.M. Egger.M. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. The Lancet vol 386, issue 9996. 2015, p857-866.

(72) Un vaccin contre Ebola. [en ligne]. Sur Science-Avenir. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/tag_theme/ebola_4943/. Mise à jour décembre 2016. (Consulté en février 2017).

(73) Palusdisme. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/. Mise à jour décembre 2016. (Consulté en fevrier 2017).

(74) Paludisme. [en ligne]. Sur Institut Pasteur. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/. Mise à jour janvier 2013. (Consulté en février 2017).

(75) Schéma du cycle du paludisme. [en ligne]. Sur Wikipédia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme. Mise à jour 9 février 2017. (Consulté en février 2017).

(76) Efficacité et innocuité du vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01. RMTC vol42-3. 7 avril 2016, p111-112.

(77) Mechain.M. Un vaccin contre le paludisme à portée de main : quelle place dans la stratégie mondiale ? mt pédiatrie vol. 18, n◦ 3. juillet-août-septembre 2015, p 133-138.

(78) Vidricaire.G. Le virus d'immunodéficience humaine. [en ligne]. Sur : Université de Laval. Disponible sur : http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23548/ch01.html#d0e955. Mise à jour 2006. (Consulté en Mars 2017).

(79) VIH/SIDA. [en ligne]. Sur OMS. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/. Mise à jour en novembre 2016. (Consulté en Mars 2017).

(80) La recherche sur un vaccin anti VIH. [en ligne]. Sur ANRS. Disponible sur ANRS : http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Vaccin/Presentation-generale. (Consulté en mars 2017).

(81) Vaccin contre le Sida : une avancée qui demande confirmation. [en ligne]. Sur Sciences et Avenir. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccin-contre-le-sida-des-resultats-tres-positifs-a-marseille_30112. Mise à jour le 16/03/2016. (Consulté en mars 2017).

(82) Semaine de la vaccination. [en ligne]. Sur semaine-vaccination. Disponible sur : http://www.semaine-vaccination.fr/. Mise à jour 2017. (Consulté en mars 2017).

(83) Vaccination Info Service. [en ligne]. Sur vaccination-info-service. Disponible sur : http://vaccination-info-service.fr/. (Consulté en mars 2017).

(84) Le dossier pharmaceutique. [en ligne]. Sur Ordre des Pharmaciens. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP. Mise à jour 07/03/2017. (Consulté en Mars 2017).

(85) Demarti.C. Le DP vaccination est pour septembre. [en ligne]. Sur Quotidien du Pharmacien. Disponible sur : http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/07/13/le-dp-vaccination-cest-pour-septembre_247761?new=1. Mise à jour 13/07/2016. (Consulté en mars 2017).

(86) Quand la vaccination entre à l'officine : témoignages internationaux. [en ligne]. Sur Ordre des Pharmacien. Disponible sur : http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-73/Quand-la-vaccination-entre-a-l-officine-temoignages-internationaux. Mise à jour le 06/10/2016. (Consulté en Mars 2017).

(87) Finnegan.G. Case study : Pharmarcist and Flu vaccin in Portugal. [en ligne]. Sur Vaccintoday. Disponible sur : https://www.vaccinestoday.eu/stories/case-study-pharmacists-flu-vaccines-in-portugal/. Mise à jour le 03/10/2013. (Consulté en mars 2017).

(88) Le rôle des pharmaciens dans la prise en charge de la vaccination. Académie nationale de Pharmacie. Février 2011.

(89) Vaccination : feu vert pour les pharmaciens. [en ligne]. Sur le figaro. Disponible sur : http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2016/10/28/97002-20161028FILWWW00008-vaccination-feu-vert-pour-les-pharmaciens.php. Mise à jour le 28/10/2016. (Consulté en mars 2017).

(90) Amendement n°AS255. [en ligne]. Sur assemblée nationale. Disponible sur : http://www.assemblee-nationale.fr/14/amendements/4072/CION-SOC/AS255.asp. Mise à jour le 14/10/2016. (Consulté en mars 2017).

(91) La vaccination à l'officine est en marche. [en ligne]. Sur UTIP. Disponible sur : http://news.utipinnovations.fr/UTIP_SYNTHESE_VACCINATION_REIMS_NUMERIQUE-2016-01.pdf. Mise à jour le 18/10/2015. (Consulté en mars 2017).

(92) La vaccination : future mission du pharmacien. [en ligne]. Sur Cestipharm. Disponible sur : http://www.celtipharm.com/SiteAssets/Pages/Actualites/2016/04/La-vaccination-en-officine--plebiscitee/La_vaccination_ches_le_pharmacien_-_Pharmagora_2016.pdf. Mise à jour le 02/04/2016. (Consulté en mars 2017).