



HAL
open science

La vaccination, un enjeu collectif et individuel

Fanny Mazet

► **To cite this version:**

Fanny Mazet. La vaccination, un enjeu collectif et individuel . Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01779712

HAL Id: dumas-01779712

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01779712>

Submitted on 26 Apr 2018

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Fanny Mazet
Née le 21 avril 1992 à Libourne

Le 12 avril 2018

**La vaccination, un enjeu collectif et
individuel**

Sous la direction de :
Mme Isabelle BAUDRIMONT

Membres du jury :

Madame Catherine CHEZE	Maître de conférences-HDR	Président
Madame Isabelle BAUDRIMONT	Maître de conférences	Directeur
Monsieur Jean François ROUSSOULY	Docteur en pharmacie	Juge

Remerciements

À ma présidente de Jury, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

À ma directrice de Thèse, merci d'avoir accepté de porter avec moi ce sujet. Merci de m'avoir aidé dans sa réalisation.

À Monsieur Jean François Roussouly, merci d'avoir accepté de faire le déplacement et de participer à mon jury. Vous avoir eu comme employeur pendant ces nombreuses années et vous avoir eu comme Maître de stage ces derniers six mois a été extrêmement instructif. Merci pour tous les conseils que vous m'avez donnés.

À mes parents, merci pour ces nombreuses heures passées sur ma thèse, merci pour toutes ces relectures. Vous avez toujours été là pour moi.

À mes sœurs Juliette et Adèle, les meilleures supportrices, tout en haut des gradins.

À ma famille, merci pour votre présence. Une pensée particulière pour mes cousines Céline et Caroline, merci pour tous ces bons moments, votre amitié m'est chère.

À mes amis, Agathe, Clara, Grégory, Laura, Maeva, Marina, Pauline, Solène, Jhibault, merci d'avoir embelli ces longues années d'études. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces vacances à chaque fois inoubliables, ces moments de fous rires et de bonne humeur. Faites attention, toute amitié qui dépasse 7 ans est susceptible de durer une vie.

À l'équipe de la pharmacie Roussouly, merci de m'avoir accueillie toutes ces nombreuses années dans cette pharmacie remplie de joie de vivre. J'ai partagé des moments inoubliables. Merci notamment à Philippe et Valentine pour vos conseils formateurs. Merci aussi à mes collègues. C'était un plaisir de venir travailler avec vous tous, toutes ces années.

À toutes les personnes présentes, merci de me faire l'honneur d'assister à ma thèse.

Table des matières

TABLE DES FIGURES	6
TABLE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE 1. LE GUIDE DU VACCIN ET DE LA VACCINATION	10
CHAPITRE 01 - DEFINITION	10
CHAPITRE 02 - PRINCIPES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION.....	10
A. <i>Les cellules du système immunitaire</i>	10
I. Les granulocytes.....	10
II. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)	11
III. Les lymphocytes.....	12
B. <i>Organes lymphoïdes primaires et secondaires</i>	12
C. <i>Le soi – système de défense</i>	13
I. L'anté-immunité	13
II. L'immunité innée	13
III. L'immunité adaptative	15
D. <i>L'immunisation rôle des vaccins</i>	17
CHAPITRE 03 - HISTORIQUE	19
A. <i>La variolisation</i>	20
B. <i>La vaccination Jennérienne</i>	21
C. <i>XIXème siècle : la révolution Pasteurienne</i>	22
CHAPITRE 04 - CARACTERISTIQUES DES VACCINS.....	23
A. <i>La composition vaccins</i>	23
I. L'antigène microbien : principe actif du vaccin.....	23
II. Les diluants	24
III. Les stabilisateurs.....	24
IV. Les conservateurs	24
V. Les adjuvants	25
VI. Autres.....	26
B. <i>Les différents vaccins</i>	27
I. Les vaccins inertes.....	27
II. Les vaccins vivants	39
C. <i>Les effets indésirables</i>	44
I. Les erreurs de programme.....	44
II. Les événements fortuits.....	44
III. Les réactions à l'injection.....	45

IV.	Les réactions au vaccin.....	45
D.	<i>Les contre-indications</i>	46
E.	<i>Les différentes voies d'administration</i>	47
CHAPITRE 05 -	DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ A LA DISTRIBUTION	47
A.	<i>L'autorisation de mise sur le marché : AMM</i>	47
B.	<i>Une fabrication contrôlée</i>	48
CHAPITRE 06 -	LA VACCINATION, UNE CHANCE INDIVIDUELLE ET UN ENJEU COLLECTIF	52
A.	<i>Enjeu collectif au niveau mondial</i>	52
B.	<i>Enjeu collectif au niveau des populations : immunité de groupe</i>	54
PARTIE 2.	ETATS DES LIEUX EN FRANCE ET PERSPECTIVES	56
CHAPITRE 01 -	LE CALENDRIER VACCINAL : DE SON ELABORATION A SON APPLICATION	56
A.	<i>La politique vaccinale</i>	57
B.	<i>Vers un élargissement temporaire de l'obligation vaccinal</i>	61
I.	Historique de l'obligation.....	61
II.	L'imbroglio du DTP.....	61
III.	Les solutions envisagées	62
IV.	Le calendrier vaccinal 2018.....	66
CHAPITRE 02 -	LA COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE	68
A.	<i>La couverture vaccinale de la population générale</i>	69
I.	La couverture vaccinale des nourrissons	69
II.	La couverture vaccinale des enfants.....	71
III.	La couverture vaccinale des adolescents.....	71
IV.	La couverture vaccinale des adultes et des personnes âgées	72
V.	Contexte infectieux.....	72
B.	<i>La couverture vaccinale des professionnels de santé</i>	77
CHAPITRE 03 -	LA CRISE DE CONFIANCE DANS LA VACCINATION.....	80
A.	<i>Les effets indésirables prétendus</i>	80
I.	Le vaccin contre la grippe et le syndrome de Guillain Barré.....	80
II.	Le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.....	81
III.	Le vaccin ROR et l'autisme	82
IV.	Les sels d'aluminium et les myofasciites à macrophages	83
V.	La grippe H1N1 de 2009 et la narcolepsie.....	83
B.	<i>Les oppositions</i>	84
I.	Les croyances.....	84
II.	Les oppositions entre intérêt collectif et intérêt individuel	85
CHAPITRE 04 -	COMMENT REDONNER DE LA CONFIANCE ?	86
A.	<i>Informé pour rétablir la confiance</i>	86
B.	<i>Optimiser le réseau de distribution</i>	87
I.	La situation actuelle :	88

II. Les causes de ces pénuries :.....	90
C. <i>Des outils en cours de développement pour une amélioration de la couverture vaccinale</i>	96
D. <i>La vaccination à l'officine</i>	97
E. <i>L'école et la vaccination</i>	98
CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE :	101
SERMENT DE GALIEN	112

Table des figures

Figure 1 : Concentrations et isotypes des anticorps sécrétés contre un antigène au cours des réponses primaire et secondaire	16
Figure 2 : Homme recouvert de lésions varioliques	20
Figure 3 : Illustration du service de la vaccination à Paris en 1893	22
Figure 4 : Etapes de fabrication d'un vaccin	49
Figure 5: Nombre de pays où la couverture vaccinale à l'échelle nationale est de 90% avec aucun district n'ayant une couverture inférieure à 80%	54
Figure 6 : Nombre annuel de cas de varicelle selon le groupe d'âge et la couverture vaccinale	58
Figure 7 : Calendrier simplifié des vaccinations 2018	66
Figure 8 : Cas de rougeole déclarés par la déclaration obligatoire, par mois en France entre janvier 2008 et mai 2016	76
Figure 9 : Synthèse des déclarations de rupture d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en octobre 2017	89

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des vaccins par caractéristiques disponibles en France.....	27
Tableau 2 : Couvertures vaccinales déclarées ou confirmées	79
Tableau 3 : Recensement des différents vaccins commercialisés en France par laboratoires et valence antigénique	91

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
BCR : B-cell receptor
CESPHARM : Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française
CMH : Complexe majeur histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices d'antigène
DGS : Direction Générale de la Santé
DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite
DTPCa : Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche acellulaire
GALT : gut associated lymphoid tissue
HAS : Haute Autorité de Santé
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
Hib : *Haemophilus influenzae* de type b
HPV : Human papillomavirus
IFN $\alpha\beta$: Interféron alpha bêta
IgD : Immunoglobuline D
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
IL-1 : Interleukine de type 1
InVS : Institut de veille sanitaire
LEEM : Les Entreprises du médicament
LPS : Lipopolysaccharides
MALT : mucosa-associated lymphoid tissue
MG : médecin généraliste
NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B
NLR : Nod-like Receptors
NK : Natural Killer
ONU : Organisation des Nations unies
PAMP : Pathogen-Associated Molecular Patterns
PRR : Pattern Recognition Receptors
ROR : Rougeole Oreillons Rubéole
TCR : T cell receptor
TIR4 : Toll Like Receptor 4
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
Vaccin BCG : vaccin bilité de Calmette et Guérin
VHB : virus de l'hépatite B

Introduction

La découverte de la vaccination et sa généralisation, au XXème, constitue à l'évidence une des très grandes avancées scientifiques, ayant eu un impact majeur en termes de santé publique.

Fort de ce succès, pendant de nombreuses années, les pouvoirs publics et la communauté médicale ont pu s'appuyer sur l'outil vaccinal et développer de nombreux vaccins faisant reculer significativement la mortalité. La justification de la vaccination auprès de la population ne se posait pas.

Cependant, aujourd'hui, force est de constater que la vaccination suscite une véritable crise de confiance au sein de la population. Certes, si les oppositions ont toujours existé, elles se sont largement accentuées ces dernières années.

Ainsi, d'après l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), la méfiance de la population face aux vaccins en général serait passée de 10% en 2005 à 40% en 2010.

Face à ce contexte inédit et compte tenu de l'enjeu crucial de la vaccination pour la santé publique, il est important de procéder à un état des lieux en France, de mesurer la réalité de la couverture vaccinale, d'identifier, et d'évaluer les actions prises par les pouvoirs publics visant à rétablir la confiance.

Dans un premier temps, dans un souci de clarté, il convient de rappeler l'histoire de la vaccination, d'expliquer ce que sont les vaccins et comment ils sont produits.

Enfin, de nos jours, il est important d'identifier des leviers d'amélioration de la confiance en s'appuyant notamment sur les professionnels de santé et en premier lieu sur le pharmacien d'officine qui à l'évidence doit jouer un rôle majeur en termes d'informations et de communication auprès des patients.

Partie 1. Le guide du vaccin et de la vaccination

Chapitre 01 - Définition

D'après l'OMS : « La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent la personne d'une infection ou d'une maladie »(1).

« Un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes »(2).

Chapitre 02 - Principes immunologiques de la vaccination

Le rôle du système immunitaire est de se protéger contre le « non-soi ». Le « non soi » correspond à tous les éléments étrangers à l'organisme, les agents infectieux (virus, bactéries ou parasites (champignons, protozoaires, vers)) et les matériaux inertes (corps étrangers, objets métalliques, etc.)

Le système immunitaire va plus particulièrement reconnaître les antigènes. Un antigène est une « substance qui, introduite dans un organisme, est capable d'y provoquer la stimulation des cellules immunocompétentes responsables de la production d'anticorps ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire »(3). Ce sont des structures moléculaires.

A. Les cellules du système immunitaire

Les cellules du système immunitaire sont toutes issues des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Il existe différentes lignées ayant chacune des rôles spécifiques.

Les cellules de la **lignée myéloïde** sont les granulocytes, les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques)(4,5). Elles contribuent à l'immunité innée dite non spécifique ; ce sont les premières à intervenir lors d'une infection.

1. Les granulocytes

Il en existe 3 catégories : polynucléaire neutrophile, éosinophile, basophile(6). Ils sont différenciés sur la base de leurs granules cytoplasmiques et de leur morphologie cellulaire. Tous peuvent sécréter des cytokines régulant les lymphocytes B et T. Les cytokines sont des

molécules permettant la communication entre les cellules et régulant l'action et les fonctions des cellules.

Les neutrophiles sont les leucocytes circulants les plus nombreux. Ils vont d'abord circuler dans le sang pendant 7 à 10 heures avant de migrer dans les tissus où ils auront une durée de vie de quelques jours seulement. Ils augmentent lors d'une infection, ils sont d'ailleurs utilisés comme marqueurs de l'infection. Ils peuvent phagocyter (digérer) les pathogènes. Le terme de phagocytose sera défini ultérieurement. Ils ont des qualités antimicrobiennes en sécrétant des protéines.

Les basophiles sont très peu nombreux dans le sang. Ils possèdent des granules cytoplasmiques remplies d'histamine. Lors de la rencontre avec un pathogène, il y aura une dégranulation avec libération de l'histamine. L'histamine active la réponse inflammatoire et déclenche la contraction des muscles lisses et augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins. Les basophiles jouent un rôle important dans l'infection par les parasites et dans l'allergie.

Les éosinophiles sont comme les neutrophiles des cellules phagocytaires, mais leur rôle phagocytaire est beaucoup moins important. Leurs actions sont plutôt dirigées contre les parasites et dans les mécanismes d'allergies comme les basophiles. Leurs granulations contiennent aussi de l'histamine.

Les mastocytes sont matures que lorsqu'ils ont atteint les tissus. Certains pensent qu'ils sont la version tissulaire des basophiles(7). Les relations entre ces deux cellules ne sont pas clairement établies. Les mastocytes contiennent eux également des granules d'histamine qui joueront un rôle dans les phénomènes allergiques.

II. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Les cellules présentatrices d'antigènes sont les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Ce sont des cellules importantes car elles permettent la liaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (cf. p13-15). En effet, ce sont elles qui vont activer les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques sur une molécule de CMH(7). Le CMH est le complexe majeur d'histocompatibilité, c'est un système de reconnaissance du soi. Il peut être de classe I (et se retrouvera sur l'ensemble des cellules de l'organisme) ou de classe II (et sera spécifique de certaines cellules de l'immunité).

Les monocytes vont migrer dans les tissus où ils vont se différencier en cellules dendritiques ou macrophages. Ces deux types de cellules sont des cellules phagocytaires.

Les macrophages sont des nettoyeurs de l'organisme, ils phagocytent tous les corps apoptotiques : les cellules nécrosées, les agents pathogènes... Ils sont spécialistes du tissu où ils se trouvent. Ils portent les récepteurs PRR (décrits plus loin).

Les cellules dendritiques sont les principales CPA. Elles phagocytent les antigènes et migrent jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires pour activer les lymphocytes T. Elles ont les récepteurs PRRs sur leur membrane.

III. Les lymphocytes

Les lymphocytes, issus de **la lignée lymphoïde** jouent un rôle dans l'immunité dite spécifique ou acquise. Ils sont divisés en deux catégories(7) :

- Les lymphocytes B ou cellule B. Ils sont synthétisés dans la moelle osseuse. Ils sont pourvus à leur surface d'immunoglobulines exprimant un BCR (B-cell receptor) qui permet de voir les antigènes mais la fonction principale des Lymphocytes B matures est de sécréter des immunoglobulines particulières, les anticorps.
- Les lymphocytes T ou cellule T. Leur formation commence dans la moelle osseuse et finit dans le thymus. Ils vont exprimer un récepteur spécifique TCR (T cell receptor). Il va y avoir différenciation dans le thymus en deux types de lymphocytes T : les CD8 +, capables de reconnaître le CMH de classe I (les lymphocytes cytotoxiques) et les CD4+, capables de reconnaître le CMH de classe II. A la fin de leur maturation les lymphocytes T sont capables de reconnaître un antigène avec un TCR seulement s'il est présenté avec une molécule de CMH du soi (classe I ou classe II).

Les lymphocytes vont avoir des localisations différentes en fonction de leur stade de maturité ; lorsqu'ils ne seront pas encore activés ils seront plutôt présents dans les organes lymphoïdes secondaires, puis une fois activés ils circuleront dans l'organisme.

B. Organes lymphoïdes primaires et secondaires

Les organes lymphoïdes sont divisés en deux catégories : les primaires et secondaires.

Les organes lymphoïdes primaires sont constitués de la moelle osseuse et du thymus. La moelle osseuse contient les cellules souches des cellules sanguines dont les leucocytes. C'est le lieu de maturation des lymphocytes B. Le thymus est le second organe lymphoïde, c'est l'organe de différenciation des lymphocytes T.

Les organes lymphoïdes secondaires sont les lieux de stimulation des lymphocytes matures lors de la réponse immune. Ils sont répartis dans tout le corps ce qui permet un accès rapide au lieu de l'infection. Ils ont une structure similaire organisée avec un follicule primaire, un secondaire et un centre germinatif. Ils se composent de la rate, des ganglions et des MALT/GALT (mucosa-associated lymphoid tissue/ gut associated lymphoid tissue). Ces derniers sont des structures associées aux muqueuses.

C. Le soi - système de défense

Le corps humain possède plusieurs moyens de se défendre : l'anté-immunité, l'immunité naturelle ou innée (dite non spécifique) et l'immunité adaptative, acquise (dite spécifique)(7).

I. *L'anté-immunité*

L'anté-immunité correspond à nos barrières physiques, chimiques, biochimiques et microbiologiques. Par exemple, l'acidité du mucus stomacal ou encore de la peau sont des barrières chimiques. La flore intestinale est aussi une protection, cette fois microbiologique. Les cellules épithéliales jouent elles aussi un rôle, elles ont la capacité de produire des peptides antimicrobiens néfastes pour les bactéries.

II. *L'immunité innée*

C'est un ensemble de mécanisme intervenant immédiatement après la pénétration d'un pathogène dans l'organisme, dès les premières heures. Elle est définie par une réponse non spécifique de l'antigène. Cette réponse immunitaire n'évolue pas et ne s'améliore pas, même si l'individu est exposé plusieurs fois à cet antigène.

1) Reconnaissance du pathogène

a) *PRR et PAMPs*

Certaines cellules de l'organisme vont reconnaître des motifs moléculaires exprimés à la surface des antigènes pathogènes. Ce sont les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP pour Pathogen-Associated Molecular Patterns)(7,8). Les récepteurs capables de reconnaître les PAMPs sont les récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR pour Pattern Recognition Receptors), ce sont des immuno récepteurs.

Exemple : les bactéries GRAM- vont avoir sur leur paroi des lipopolysaccharides (LPS), ces derniers vont être reconnus par un PRR (le TIR4). Si des cellules ont le récepteur TIR4 à leur surface elles vont reconnaître les bactéries GRAM –.

b) Initiation de la réponse inflammatoire

Toute réponse innée est accompagnée d'une activation cellulaire avec réponse inflammatoire. Cela va entraîner une production de cytokines et de chémokines. Les chémokines sont sécrétées par les cellules infectées et permettent d'attirer sur le lieu de l'infection d'autres cellules de l'immunité innée.

Les cellules infectées produisent de l'interféron qui va activer les cellules NK. Les cellules NK sont des cellules Natural Killer. Elles font parties des lymphocytes car elles viennent du progéniteur lymphoïde. Une fois activées elles vont pouvoir tuer des cellules infectées.

De plus, de nombreux facteurs de transcription sont activés lors de cette réponse inflammatoire, dont le NF- κ B qui va induire la transcription de différentes cytokines et chémokines avec par exemple le TNF α , IL-1 et l'IFN $\alpha\beta$. Le TNF α , va activer la phagocytose, l'IL-1 induit l'inflammation et la fièvre. Enfin, l'IFN $\alpha\beta$ active les mécanismes anti-viraux dans le cas d'une infection virale.

Autre exemple : les NLR (Nod-like Receptors) sont une famille des PRR. Lorsqu'ils reconnaissent un motif, ils vont s'assembler à des protéines pour former un complexe : l'inflammasome. Ce gros complexe va permettre à terme d'activer la sécrétion d'IL-1 et d'IL-18. Ce sont des interleukines pro-inflammatoires. Elles vont déclencher la réaction inflammatoire ainsi que la mort cellulaire des cellules infectées(7).

c) La phagocytose

La phagocytose est un mécanisme permettant la capture, l'ingestion et la dégradation par les cellules de matériel particulaire comme les bactéries. De nombreuses cellules utilisent cette technique : les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, polynucléaire neutrophiles.

La reconnaissance de l'élément pathogène est faite grâce aux motifs PAMPs exprimés par exemple par la bactérie. Les phagocytes ont eux des PRRs qui vont reconnaître les PAMPs. La reconnaissance et l'adhésion peut se faire directement ou indirectement lorsque la cible a été opsonisée par des IgG ou des protéines.

Puis le phagocyte internalise l'élément pathogène. Soit la cellule émet des pseudopodes qui sont des prolongations des extensions du cytosquelette et de la membrane plasmique (zippering), soit la cellule va aspirer la cible (triggering).

Vient en 3^{ème} étape la formation d'un phagolysosome. Le phagosome est la vacuole obtenue après internalisation de la cible. Il va fusionner avec des lysosomes.

Puis il y a digestion de la cible, par des mécanismes oxydatifs (production de radicaux libres, monoxydes d'azote) ou non oxydatifs (enzymes, pompe à protons...).

Dans un dernier temps il y a élimination des déchets(7).

2) Initiation de la réponse adaptative

L'immunité innée joue un rôle important dans la défense de l'organisme, elle va non seulement agir très précocement mais également permettre l'activation de la réponse adaptative. Les cellules de la réponse innée vont initier la présentation des pathogènes aux lymphocytes et aider à terme à la production d'anticorps. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Elles vont présenter l'antigène aux Lymphocytes T ce qui va permettre l'activation cellulaire des Lymphocytes T et la sélection des immunoglobulines en fonction de l'affinité.

III. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est composée de lymphocytes B et de lymphocytes T. Les lymphocytes B vont contribuer fortement à l'immunité humorale alors que les lymphocytes T vont concourir à une immunité cellulaire. Cette immunité adaptative est spécifique d'un antigène donné mais lors d'une première exposition à ce pathogène, elle met plusieurs jours à se mettre en place.

1) Les Lymphocytes B : une immunité humorale

Le développement des lymphocytes B débute dans la moelle osseuse. Il existe plusieurs étapes de différenciation et de prolifération qui permettent la production d'immunoglobulines à leur surface (IgM et IgD). Ce sont des lymphocytes B matures mais naïfs qui vont aller à la périphérie dans les organes lymphoïdes secondaires. Ils circuleront tant qu'ils n'auront pas rencontré d'antigène qu'ils puissent reconnaître. Lors de la rencontre avec l'antigène le lymphocyte B va s'activer. Il va proliférer. On parle d'expansion clonale.

Une partie va se différencier en plasmocyte. Le plasmocyte est la cellule sécrétant des anticorps en général des IgM. L'autre partie des clones va subir deux événements génétiques : une hypermutation somatique et un switch.

Les hypermutations somatiques sont des mutations ayant lieu dans certaines régions des gènes codant pour les immunoglobulines que le lymphocyte B exprime. Elles vont potentiellement améliorer l'affinité pour l'antigène.

Le switch ou commutation de classe est un réarrangement irréversible de l'ADN. Un changement de la chaîne lourde des immunoglobulines exprimé par le lymphocyte B, entrainera un isotype différent. Le lymphocyte B n'exprimera plus d'IgM dans son BCR mais une IgG par exemple.

La partie qui subit les deux événements génétiques va faire de nouveaux plasmocytes et une partie de ces cellules va constituer la mémoire B.

La mémoire cellulaire B persiste sous deux formes. Certains lymphocytes B vont circuler et vont pouvoir être réactivés par l'antigène en cas de nouvelle exposition donnant une réponse plus rapide, plus forte et plus efficace. Cette mémoire va également entraîner des plasmocytes résidants dans différents organes sécrétant en permanence des anticorps contre cet antigène et permettant ainsi une circulation sanguine d'anticorps continue contre ce pathogène déjà rencontré.

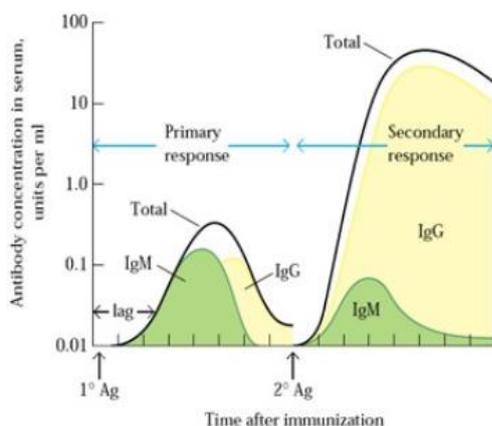


Figure 1 : Concentrations et isotypes des anticorps sécrétés contre un antigène au cours des réponses primaire et secondaire (7)

Sur la figure ci-dessus est schématisée la réponse de l'immunité humorale suite à l'introduction une première et une seconde fois d'un antigène. On observe une forte augmentation de la production d'IgG, permettant une protection contre cet antigène.

2) Les lymphocytes T : une immunité cellulaire

La rencontre d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et d'un lymphocyte T est la première étape de l'immunité spécifique. Ces CPAs dont les cellules dendritiques, vont présenter des peptides du pathogène sur les molécules CMH de classe I ou II. Selon les lymphocytes T activés, deux réponses sont possibles(4) :

- **La réponse Th1.** S'il y a présentation à un lymphocyte T CD8+, ces derniers vont proliférer. Une partie des clones va détruire les cellules infectées et une autre partie deviendra des cellules T CD8+ mémoire.
- **La réponse Th2.** La présentation à un lymphocyte T CD4+ (lymphocytes T auxiliaires) ou T helper permet activation des macrophages et des cellules B. Ces dernières vont produire une grande quantité d'anticorps par l'intermédiaire des plasmocytes. Ce sont ces lymphocytes qui jouent un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire notamment dans la régulation de l'immunité humorale ou cellulaire. Une partie de ces CD4+ va se différencier aussi en cellule T CD4+ mémoire.

Après l'invasion par le pathogène, il reste une population de lymphocytes T mémoires spécifiques. Ceux-ci vont rester quiescents mais ils répondront plus fortement lors d'une nouvelle stimulation par le même pathogène (antigène identique) en comparaison des lymphocytes T naïfs. Cette réponse secondaire (due à la mémoire) sera plus rapide et plus efficace que la première réponse à l'agent infectieux.

D. L'immunisation rôle des vaccins

« **L'immunisation** est le procédé par lequel une immunité protectrice de longue durée est générée contre un pathogène responsable d'une maladie »(7).

Plusieurs sortes d'immunisation sont possibles :

L'individu peut être immunisé suite à l'infection par un pathogène suivie d'une guérison, ou grâce à une vaccination. Dans ces deux cas là on parle d'immunisation active, le système immunitaire a été sollicité. Une immunisation passive est possible aussi grâce à un transfert d'anticorps. Cette immunité n'active pas le système immunitaire. C'est le cas lors du transfert des IgG à travers le placenta entre la mère et le fœtus, ainsi que lors de l'administration d'anticorps préformés dits antisérum.

Le but de l'immunisation active est d'établir une **protection** de longue durée avec une mémoire immunitaire et la création de cellules mémoires en quantité équivalente de cellules B et de cellules T.

Ainsi lors d'une seconde exposition à l'antigène infectieux, l'individu ne sera pas atteint de la maladie ou au moins sera protégé des complications. Les lymphocytes B produisent d'avantages d'anticorps contre les agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries tandis que les lymphocytes T sont plutôt dirigés contre les pathogènes intracellulaires tels que les virus. Cependant la division n'est pas si binaire et la plupart des pathogènes stimulent avec leurs antigènes les deux réponses **humorales et cellulaires**. Ainsi les vaccins sont établis dans le but de stimuler autant les lymphocytes B que les T afin d'optimiser la réponse lors de la seconde exposition à l'antigène. Seulement pour avoir cette immunité protectrice il y a souvent nécessité d'effectuer des rappels, c'est-à-dire de réintroduire l'antigène afin d'obtenir une concentration suffisante en anticorps protecteurs.

En résumé, l'entrée d'un agent infectieux dans l'organisme va entraîner le déclenchement en cascade de différentes réponses du système immunitaire avec en premier lieu une activation immédiate de l'immunité innée puis dans un second temps celle de l'immunité adaptative. Lors de la seconde exposition à cet agent infectieux, la réponse du système immunitaire innée sera toujours la même (même amplitude, au même moment), mais la réponse du système immunitaire adaptatif sera plus rapide, plus efficace grâce aux cellules mémoires.

Le but de la vaccination est de ne pas attendre que l'organisme rencontre naturellement l'agent infectieux. On va introduire volontairement un agent infectieux dans l'organisme, moins virulent que le pathogène naturel pour mettre en place cette mémoire du système immunitaire adaptatif. Ainsi on espère que lorsque l'organisme sera exposé à l'agent infectieux naturellement, le système immunitaire adaptatif sera efficace, rapide et compétent.

Chapitre 03 - Historique

Le philosophe Auguste Comte a dit : « On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire ».

L'Histoire est marquée par de nombreuses maladies plus ou moins contagieuses, plus ou moins virulentes, plus ou moins dévastatrices.

Parmi ces maux, on retrouve la Peste due au bacille *Yersinia pestis*, qui a ravagé l'Europe de 1347 à 1356. Le pape Clément VI aurait estimé à 26 millions le nombre de décès en Europe dû à ce fléau. L'OMS avance le chiffre de 50 millions de morts dans le monde au cours de ce siècle. Quoi qu'il en soit, cette maladie, appelée la peste noire a décimé l'Europe en supprimant un quart de sa population.

L'Histoire a également été confrontée à de nombreuses autres maladies : « Les fièvres typhoïdes ont été endémiques dans tous les pays occidentaux, dans les villes et les campagnes, pendant au moins trois cents ans, jusqu'au milieu du XIXème siècle. Les hommes ont vécu avec elles, associées à bien d'autres fièvres intestinales, pulmonaires ou éruptives »(9) et notamment à la variole.

La variole ou petite vérole était une maladie particulièrement rependue, terrifiante, défigurant quand elle n'était pas mortelle. Ceux qui en réchappaient étaient immunisés.

C'est une maladie infectieuse dû à un poxvirus. La forme classique se caractérise par tout d'abord une apparition d'une fièvre brutale, des douleurs dorsales intenses, une prostration, des douleurs abdominales et des vomissements, ainsi que des maux de tête. Après une diminution de la fièvre, apparaît un exanthème érythémateux localisé au visage sous forme de macules et qui se généralise dans un second temps. Un énanthème peut accompagner l'exanthème avec des lésions qui évoluent en ulcérations. Les macules deviennent des papules, puis des vésicules remplies d'une sérosité d'abord claire puis trouble ensuite. Enfin ces vésicules se transforment en pustules.

Les pustules peuvent s'assécher et la personne s'achemine vers une guérison. Mais souvent des complications interviennent dont les surinfections bactériennes cutanées, pulmonaires (très courantes à l'époque dues au manque déplorable d'hygiène) et le sepsis.



Figure 2 : Homme recouvert de lésions varioliques (10)

On ne sait pas quand est apparue cette maladie. Sur la momie de Ramsès V mort en 1157 av. J.-C., des traces pouvant s'apparenter aux stigmates de la variole ont été retrouvées. Certains auteurs rattachent l'apparition de la variole à l'époque de la naissance de Mahomet en 570 ou 571 apr. J.-C. Elle a été introduite en Europe aux retours des Croisades et exportée sur le continent Américain avec les Conquistadors.

Cette petite vérole a fait des millions de victimes dont des monarques. On comprend donc comment cette maladie a affecté le développement de la civilisation au cours des siècles. Par exemple au 18^{ème} siècle il y a eu plusieurs épidémies : en 1717 à Paris elle faisant plus de 14 000 morts et en 1723 à Marseille tuant au moins 20 000 victimes.

A. La variolisation

La variolisation est une technique consistant à inoculer une personne saine avec du pus variolique venant d'une pustule d'un malade. Le but était de protéger ces individus contre une épidémie de variole en espérant qu'ils développent une forme bénigne de la maladie les protégeant de la variole. Cette pratique est partie du constat que l'on n'observait pas de second épisode variolique chez les personnes ayant déjà survécu à une première infection. C'est une pratique très ancienne, réalisée notamment par les Chinois. Il se pourrait que l'apparition de cette technique date de la dynastie des Song (vers 590 apr. J.-C.) cependant la variolisation n'est documentée de sources sûres seulement à partir XV^{ème} siècle. En effet à cette époque les chinois pratiquaient la variolisation en faisant inhaler à des personnes des croûtes séchées réduites en poudre de variole, ou faisaient porter des vêtements de malades à des personnes saines. Les individus étaient alors fébriles quelques jours et avaient une variole atténuée. Mais cette pratique pouvait être mortelle(11).

La pratique a été répandue en Europe grâce à Lady Mary Wortley-Montagu au XVIII^{ème} siècle. Il s'agissait de la femme de l'ambassadeur de Grande-Bretagne à Constantinople en poste de

1716 à 1718. Elle a découvert la technique là-bas, et convaincue de l'intérêt et de l'efficacité de celle-ci, elle a décidé d'inoculer son fils. A son retour à Londres, elle a fait de même avec sa fille, cette fois-ci devant plusieurs médecins de la Cour royale ce qui permit la vulgarisation de cette pratique en Occident.

B. La vaccination jennérienne

La variolisation a ses limites, en effet on s'exposait à souffrir de symptômes assez prononcés de la petite variole et cette pratique était associée à un taux de mortalité encore élevé : « Juste avant 1800 [...] on cite des chiffres de 1 mort pour 400 inoculés, 3 pour 1000, 5 pour 1000. En 1799, Woodville donne lui-même une mortalité de 1 sur 600, parmi les 5 000 derniers inoculés de son hôpital »(11). De plus par ce procédé, on transmettait d'autres maladies infectieuses telles que la tuberculose ou la syphilis.

Dans ce contexte, un médecin anglais du nom d'Edward Jenner constata que certains paysans étaient résistants aux pratiques de variolisation(12). Il se trouvait que ces personnes avaient préalablement contracté le cowpox, maladie infectieuse des bovidés proche de la variole, bénin chez l'Homme. En effet il était connu dans les campagnes que les personnes ayant contractées la vaccine de leurs vaches résistaient à la variole (et donc à la variolisation).

Après un long stade d'observation, il décida le 14 mai 1796 de faire une expérimentation. Il inocula à un jeune garçon James Phipps, le contenu d'une pustule d'une fermière atteinte du cowpox. Près de deux mois plus tard il essaya de lui inoculer la variole, il répéta cela quelques mois plus tard, le jeune garçon n'eut que quelques symptômes sans gravité à chaque fois.

De cette variole des vaches, *Variolae vaccinae* on tire le terme vaccin et vaccination.

Jenner eut beaucoup de mal à faire reconnaître sa méthode. Mais le mérite de Jenner est d'avoir mis en place le test de variolisation pour démontrer l'efficacité de l'inoculation par le cowpox. Peu à peu la méthode eut un grand succès et se répandit sur le continent.

Il semble que Jenner ne fut pas le premier à pratiquer cette vaccination ; en effet on trouve des traces en Angleterre ou encore en Allemagne de cette pratique, mais personne n'avait réussi à convaincre une grande partie de la population avant Jenner.

Vient alors la question de comment inciter la population à se faire vacciner ?

Ce sont les toutes premières heures de la politique vaccinale. Assez rapidement on remarque l'intérêt d'inciter les pauvres à se faire vacciner. En effet les classes plus aisées craignaient pour leur avenir et avaient conscience des risques de contracter la variole, elles se dirigeaient assez facilement vers la vaccination. Les gens plus défavorisés vivaient dans des conditions d'hygiène moins favorables, propices aux épidémies. La vaccination gratuite fut alors mise en place à titre gratuit pour les nécessiteux et en cas de refus les aides sociales furent supprimées(11).

Ci-dessous une illustration de la mise en place de la vaccination : on alertait la population du moment et du lieu où l'équipe de vaccination interviendrait grâce à des affichettes et on faisait venir une génisse. On inoculait à partir des pustules de cette génisse pour éviter des contaminations par d'autres maladies humaines.



Figure 3 : Illustration du service de la vaccination à Paris en 1893(13)

En 1902, la vaccination devient obligatoire en France pour les moins d'un an, ainsi que la revaccination à 11 et 21 ans. On observe ainsi une nette diminution des cas de variole, même si toute la population ne se fit pas vacciner.

C. XIX^{ème} siècle : la révolution Pasteurienne

Louis Pasteur avait saisi le concept de micro-organismes. En 1879 il réalisait des recherches sur la bactérie responsable du choléra des poules (qu'on appellera par la suite *Pasteurella multocida*). Il réussit à isoler la bactérie et il inocula différentes poules avec ses souches. Les poules contractèrent toutes la maladie dans sa forme virulente. Il partit en vacances, à son retour il eut l'idée d'inoculer de nouvelles poules avec ses vieilles souches de bactérie, les

poules cette fois ne contractèrent pas la forme virulente de la maladie, elles guérirent. De nouveau il essaya d'inoculer avec une nouvelle souche « fraîche » de bactérie ces mêmes poules et de nouvelles. Seules les nouvelles poules moururent. Il admit le phénomène de variations de virulences des souches, le vieillissement avait affaibli les souches. Et de plus il comprit qu'une même souche, en fonction de sa virulence pouvait soit donner la maladie soit protéger contre cette même maladie.

Il voulut étendre ses découvertes à d'autres maladies notamment la rage qui tuait à cette époque. Un garçon du nom de Joseph Meister, qui avait été mordu par un chien enragé, se vit administrer une préparation atténuée du virus de la rage en 1885. Le garçon ne contracta pas la rage. Le vaccin contre la rage peut agir post exposition, tant que le virus n'a pas atteint le système nerveux central.

A partir des découvertes de Pasteur, les mises au point de vaccins s'enchaînèrent.

Chapitre 04 - Caractéristiques des vaccins

Comment sont composés les vaccins ? Quelles sont les différences entre vaccins inertes ou vivants atténués ? Quels sont les effets indésirables et les contre-indications des vaccins ?

A. La composition vaccins

1. L'antigène microbien : principe actif du vaccin

Un vaccin est constitué de plusieurs éléments. **Le principe actif** est l'antigène microbien.

Il y a deux grandes classes de vaccins qui correspondent à deux types d'antigènes utilisés : les vaccins inertes et les vaccins vivants. Les vaccins inertes peuvent être tués/inactivés entiers ou ils peuvent être sous unitaires c'est-à-dire ne comportant qu'une partie de l'agent infectieux. Dans ce dernier cas il peut s'agir de toxines détoxifiées (anatoxines) ou des antigènes de surface d'agent infectieux (protéines) ou encore des antigènes capsulaires (polysaccharides) ou bien une association.

Les vaccins vivants sont des agents infectieux qui ont été atténués par passage sur des cultures cellulaires dans des conditions particulières et des milieux nutritifs spécifiques ou par modification génétique.

Les vaccins inertes ont plusieurs avantages : ils n'apportent aucun risque infectieux car l'agent pathogène est mort lorsqu'il est injecté, ils sont stables dans le temps et ont une meilleure

résistance à des écarts de température. En revanche, ils sont faiblement immunogènes il faut donc ajouter des adjuvants, conjuguer les vaccins et il y a une nécessité de rappels importante. Les vaccins vivants atténués eux procurent une immunisation excellente, rapidement obtenue (10 à 14 jours après l'injection), prolongée (en général une seule dose suffit bien que par mesure de précaution on recommande deux doses pour la quasi-totalité de ces vaccins), à faible dose. Mais tous les agents infectieux ne peuvent pas être proposés sous cette forme ; en effet pour certains il est impossible de les rendre moins virulents tout en les gardant immunogènes. De plus ils ont un pouvoir infectieux avec un risque de réversion, c'est-à-dire que l'agent pourrait redevenir virulent; cependant c'est un risque très faible. A cause de ce pouvoir infectieux les symptômes de la maladie peuvent s'exprimer après l'injection du vaccin, plus faiblement que si l'individu avait contracté la maladie. Ils sont aussi contre indiqués chez les immunodéprimés, les femmes enceintes et sont très thermosensibles.(14)

II. Les diluants

Ils ont pour fonction de diluer le vaccin grâce à de l'eau ou de l'eau saline jusqu'à la bonne concentration.

III. Les stabilisateurs

Les stabilisateurs permettent de maintenir la qualité physique des vaccins dans le temps et empêchent les composés du vaccin d'adhérer au flacon.

L'albumine bovine, humaine ou recombinante, la gélatine, la glycine, le lactose, le sorbitol sont des exemples de stabilisateurs

IV. Les conservateurs

Le conservateur le plus utilisé est le **thiomersal** qui est un composé organique contenant du mercure. Il a pour but d'empêcher la contamination microbienne.

L'utilisation de ces conservateurs est surtout privilégiée dans les vaccins multidoses utilisés notamment en cas de pandémie. Ces vaccins permettent de vacciner plusieurs personnes simultanément. En France, la présence du thiomersal est rare (il est présent seulement dans l'ENGERIX B® et HBVAX DNA® protégeant contre l'hépatite B et dans les vaccins contre la grippe)(15) en effet on privilégie les vaccins unidoses.

Dans les années 90 un début de polémique a eu lieu, il a été demandé par la FDA (Food and Drug Administration) d'établir une liste de médicaments et d'aliments contenant des

composés de mercure introduits intentionnellement avec des données quantitatives et qualitatives. On s'est aperçu qu'un nourrisson avec seulement l'administration des vaccins recommandés dépassait le seuil recommandé par l'autorité gouvernementale de méthyle mercure. Or le thiomersal est métabolisé en éthyle mercure et non en méthyle mercure. L'éthyle mercure est excrété du corps beaucoup plus rapidement que le méthyle mercure et donc s'accumule beaucoup moins. Pour certains une exposition au thiomersal entraînerait des déficits neuropsychologiques. En raison de ces polémiques, on a dû renoncer dans certains cas à vacciner des nourrissons notamment contre l'hépatite B ; ceci a conduit parfois à une issue fatale avec décès de l'enfant(16). De plus, rétrospectivement, plusieurs études ont été menées et personne n'a pu démontrer qu'une exposition précoce au thiomersal était nuisible.(16)

L'utilisation seulement de flacons unidose n'est pas toujours envisageable, c'est pourquoi l'OMS est favorable à la poursuite de l'utilisation du thiomersal. En effet l'utilisation de vaccin seulement unidose entraînerait une augmentation des coûts en terme de production, de transport et de stockage froid (car à quantité de dose égale détenir seulement des vaccins unidoses est beaucoup plus volumineux).(17) D'après l'Afssaps (remplacé depuis par l'ANSM) : « Les bénéfices de l'utilisation du thiomersal l'emportent sur le risque toxicologique théorique ».(15)

Les autres conservateurs utilisés sont **2-phénoxyéthanol** et le **phénol**. Il y a eu différentes études pour comparer l'efficacité de ces conservateurs notamment avec le thiomersal, mais les résultats n'ont pas été convaincants. De plus il serait risqué de modifier un processus de fabrication en changeant de conservateur, cela engendrerait des coûts non justifiés vu l'absence de preuve de la toxicité du thiomersal.

V. Les adjuvants

Ce sont des « facteurs ajoutés à un mélange vaccinal pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène en activant les cellules immunitaires innées. »(7)

Leur utilisation est une nécessité dans l'emploi des vaccins inertes qu'ils soient entiers ou sous unitaires. En effet ces vaccins ne sont pas assez immunogènes pour induire une protection durable sans la présence d'adjuvant; ils ne présentent pas souvent de PAMPs et ne permettent pas d'activer les PRRs du système immunitaire. La présence des adjuvants permet d'activer ces récepteurs PRRs.(18)

Il existe différents groupes d'adjuvants (14):

- **Les sels minéraux** : avec l'alun, l'adjuvant le plus utilisé. C'est un précipité d'hydroxyde d'aluminium et de phosphate d'aluminium. Il permet la création d'une inflammation avec un recrutement spécifique des cellules de l'immunité innée. Le phosphate de calcium a aussi été utilisé pendant plusieurs années mais n'est présent dans aucun vaccin actuellement, son pouvoir immunogène est beaucoup plus faible que le sel d'aluminium.
- **Les émulsions** : L'adjuvant MF59 permet de créer une inflammation qui déclenche la réponse immunitaire, cet adjuvant est notamment composé de squalène. Il existe aussi le ASO3 qui est aussi à base de squalène avec en plus la présence de vitamine E, la vitamine E étant un anti-oxydant immunostimulant.
- **Les dérivés bactériens** : on utilise des PAMPs bactériens pour déclencher la réponse immunitaire ; les LPS (lipopolysaccharides) étant beaucoup trop inflammatoires pour être utilisés(7), il a été développé des dérivés de ces derniers comme le Monophosphoryl lipid A. Les oligodésoxynucléotides ayant des séquences CpG (Cytosine phosphorothioate Guanine) sont aussi utilisés. Ce sont des dérivés de l'ADN bactériens ; ils activent les lymphocytes T CD8+.
- **Liposomes / Vibrosomes** : ce sont des vecteurs permettant de transporter à l'intérieur des composés antigéniques. Ils permettent d'activer une réponse Th1, ce que ne permettent pas les sels d'aluminium.(19)

Ces adjuvants permettent ainsi d'augmenter la réponse à un vaccin donné, d'utiliser moins d'antigène (intérêt économique), de choisir la réponse immune recherchée en fonction de l'adjuvant utilisé (soit plutôt une réponse cellulaire Th1 ou soit orienté plutôt vers une réponse humorale Th2). Mais ils ont de plus un intérêt dans certaines populations sensibles comme les immunodéprimés, qui répondent que très faiblement aux vaccins ; en effet pour ces patients le système immunitaire n'est pas assez performant en raison d'une pathologie sous-jacente, et il faut rendre le vaccin plus immunogène par l'ajout d'adjuvant pour obtenir une réponse. La polémique autour de la présence de l'adjuvant alun sera développée dans le Chapitre II.

VI. Autres

D'autres substances peuvent être trouvées à l'état de traces dans la composition des vaccins. Leur présence est généralement liée au process de fabrication. Cela peut être des substances

utilisées pour inactiver les virus ou bactéries (comme le formaldéhyde ou le glutaraldéhyde), ou des traces de milieux de culture ou encore des antibiotiques comme la néomycine, la gentamicine ou la streptomycine qui sont utilisés lors de la culture sur cellules des virus. Il peut aussi avoir la présence de protéines d'œufs retrouvées dans le vaccin de la grippe. Ces substances sont susceptibles d'induire une réaction allergique chez les personnes sensibilisées.

B. Les différents vaccins

Voici une présentation des différents vaccins existants en France(20).

Tableau 1 : Classification des vaccins par caractéristiques disponibles en France

Vaccins	Anti bactériens	Anti viraux
Inertes Tués/inactivés = complets	Leptospires <u>Tués entiers + présence de toxines détoxifiées :</u> Choléra	Polio (injectable) Hépatite A Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques Rage
Sous-unitaires (fractions antigéniques = sous-unités vaccinant)	<u>Toxines détoxifiées :</u> Diphthérie, tétanos <u>Antigènes capsulaires (polysaccharides) :</u> H influenzae B Méningocoques C, A+C, A+C+Y+W135, B Pneumocoque (13 et 23 valences) Typhoïde <u>Toxines détoxifiées + antigènes</u> Coqueluche	<u>Antigènes de surface (protéiques) :</u> Hépatite B Papillomavirus 6+11+16+18, 16+18 Grippe (injectable)
Vivants	Tuberculose	Fièvre jaune Grippe (nasal) ROR Rotavirus Varicelle Zona

I. *Les vaccins inertes*

1) Tués/inactivés viraux

a) *La poliomyélite :*

C'est une maladie virale très contagieuse, due aux poliovirus sauvages 1, 2 et 3, de transmission orofécale. Le virus entraîne une fièvre, des myalgies qui peuvent évoluer en paralysies flasques avec une hypotonie musculaire, une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

L'évolution est très variable et imprévisible. Si cette paralysie touche les muscles respiratoires, elle entraîne le décès de la personne.(21)

Le vaccin est un vaccin trivalent contenant les trois sérotypes, cultivés sur cellules Vero, purifiés et inactivés par le formaldéhyde. C'est un vaccin inerte tué/inactivé.

En France il existe un vaccin sous forme simple (IMOVAX POLIO®) et plusieurs sous formes combinées à d'autres valences antigéniques (les formes combinées seront développées par la suite). La primovaccination est obligatoire avant l'âge de 18 mois ainsi que les rappels jusqu'à l'âge de 13ans, bien qu'il soit recommandé d'effectuer un rappel à 25ans, à 45 ans, à 65 ans puis tous les 10 ans.

Il existe un vaccin sous forme orale qui est un vaccin à agent atténué. Il n'est plus utilisé aujourd'hui en France. En effet ce vaccin est éliminé par voie fécale (comme le virus lui-même), il peut alors récupérer sa virulence dans le milieu extérieur et contaminer des sujets réceptifs.

La poliomyélite est une maladie à déclaration obligatoire.

b) L'Hépatite A :

C'est une maladie virale due à un hépatovirus à transmission entérale directe (oro-fécale et manuportée) et indirecte (par l'intermédiaire de l'eau souillée, des coquillages ou crudités). Cette pathologie est généralement asymptomatique ; quelquefois on observe des formes symptomatiques avec syndrome pseudo-grippal et des signes biologiques d'une cytolyse. Mais elle peut dans de rare cas se manifester par une hépatite fulminante qui peut évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire sévère nécessitant une greffe hépatique d'urgence.

Les vaccins protégeant contre l'hépatite A sont des vaccins inertes tués/inactivés. Ils sont cultivés sur des cellules diploïdes humaines MRC-5 et inactivés par le formaldéhyde.

Il existe des vaccins protégeant de l'hépatite A seule, avec des dosages enfants et adultes : AVAXIM 160U®, AVAXIM 80U®, HAVRIX 1440U®, HAVRIX 720U® et VAQTA 50U®. Des vaccins combinés sont aussi présents sur le marché avec le vaccin contre l'hépatite B (TWINRIX ADULTE® et TWINRIX ENFANT®)ou avec le vaccin contre la fièvre typhoïde TYAVAX®.

La vaccination est recommandée chez les sujets exposés professionnellement ou lors d'un voyage dans un pays à risque.

c) L'Encéphalite-Japonaise

C'est une maladie virale. Elle est transmissible par l'intermédiaire du moustique Culex, vecteur du virus. Elle est généralement asymptomatique mais peut dans 1 cas sur 250 entraîner un syndrome méningé avec forte fièvre, raideur de la nuque, coma, crises convulsives(22)

Elle sévit en Asie de l'Est et s'étend jusqu'au Nord de l'Australie.

Le vaccin est l'IXIARO® et la vaccination est recommandée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle. Il est produit à partir de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise, cultivée sur lignée cellulaire Vero. Le virus est inactivé par formaldéhyde et adsorbé sur hydroxyde d'alumine.

d) L'Encéphalite à tiques

Elle est due à la morsure d'une tique contaminée par un arbovirus de la famille des Flaviviridae. La maladie s'exprime par une méningoencéphalite.

Le vaccin est un vaccin entier inactivé, produit sur cultures cellulaires de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF), préparé à partir d'une souche de virus TBE (sous-type d'Europe centrale), adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Il existe trois vaccins : l'ENCEPUR®, le TICOVAC ADULTES® et le TICOVAC ENFANTS®.

La vaccination est recommandée pour tous les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne.

e) La Rage

C'est une maladie virale transmise par une morsure d'un animal enragé. L'incubation est très longue (de un à trois mois), mais une fois symptomatique la maladie est constamment mortelle. La durée de cette incubation permet de vacciner après une exposition, de développer des anticorps avant que le virus ait atteint le système nerveux central et de guérir de la maladie.

Après une exposition on administre le vaccin antirabique ainsi qu'un sérum antirabique. Le vaccin est un vaccin inerte tué entier. Il est produit soit à partir de cellules de Véro soit à partir de cellules embryonnaires de poulet.(23)

La vaccination est recommandée pour les professionnels à risque mais elle ne dispense pas de l'administration du vaccin antirabique ni du sérum après une exposition, elle permet en revanche de pouvoir retarder la prise en charge de 48h et de réduire les doses.

Les vaccins disponibles en France sont RABIPUR® et le VACCIN RABIQUE PASTEUR®

2) Tués inactivés bactériens

a) *La Leptospirose:*

La leptospirose est une maladie due à des bactéries du genre *Leptospira* qui se trouvent dans les sols et eaux souillées. Elle est transmise notamment par les rats qui peuvent en éliminer une grande quantité dans leurs urines. Mais d'autres animaux domestiques peuvent être contaminés comme les chiens. L'incubation est d'une dizaine de jours en moyenne. Les premiers symptômes peuvent être un syndrome pseudo grippal avec de la fièvre et des myalgies. Elle peut se compliquer d'atteinte rénale, des méninges, hépatique ou encore hémorragique (forme la plus grave). Cette maladie n'a aucun symptôme typique, ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge.(24)

Il est recommandé d'utiliser des mesures de prophylaxie individuelles comme le port de gants et bottes lors de la réalisation de certaines tâches ménagères comme le nettoyage des égouts. Il existe un vaccin recommandé au cas par cas selon la situation de l'individu. Ce vaccin est le SPIROLEPT®.(25) C'est un vaccin tué inactivé.

b) *Le Choléra*

C'est une toxi-infection due à la bactérie *Vibrio cholerae*. La bactérie sécrète une toxine qui provoque une sortie d'eau des entérocytes ce qui va déclencher un syndrome cholériforme avec une diarrhée profuse aqueuse et une déshydratation. En l'absence de réhydratation les sujets peuvent décéder. La transmission de la maladie se fait par l'eau et les aliments contaminés.(21)

Selon les estimations de l'OMS, il y a chaque année 1,3 à 4 millions de cas de choléra, et 21 000 à 143 000 décès dus à la maladie dans le monde.

Il existe un vaccin le DUKORAL®. Il présente 4 souches de *vibrio cholerae* différentes tuées inactivées et une sous-unité de la toxine détoxifiée.(26)

La vaccination anticholérique n'est recommandée que pour les personnels devant intervenir auprès de malades, en situation d'épidémie. Dans tous les autres cas, une prévention efficace est assurée par une bonne hygiène individuelle (lavage des mains) et alimentaire.

3) Vaccins sous unitaires viraux

Dans les vaccins sous unitaires une fraction antigénique seulement du microbe est prise. Dans les vaccins sous unitaires viraux c'est une fraction protéique qui est choisie.

a) *L'Hépatite B*

C'est une maladie virale transmise par le VHB (Human hepatitis virus B) qui appartient à la famille des Hepadnaviridae. C'est un virus à enveloppe. Il possède différents antigènes : les antigènes HBs, HBc et HBe. HBs est présent à la surface du virus et constitue la cible des anticorps protecteurs. L'antigène HBc est une protéine de la capsid non sécrétée dans le sérum et l'HBe est une protéine de la capsid sécrétée dans le sérum.

L'hépatite B est une maladie à transmission parentérale, sexuelle et mère enfant. Après contamination on peut avoir une guérison si le système immunitaire réagit correctement, dans 0,1% à 1% des cas il va y avoir une évolution vers une hépatite fulminante et dans 10% des cas environ (90% chez les nouveau-nés) l'hépatite B va évoluer vers une hépatite chronique qui peut évoluer en cirrhose puis en carcinome hépatocellulaire(21).

Le vaccin contient seulement des fragments antigéniques HBs. Il existe sous plusieurs formes. Seul : ENGERIX B10[®] ENGERIX B20[®], HBVAXPRO 5[®], HBVAXPRO 10[®], HBVAXPRO 40[®] combiné à l'hépatite A (vu précédemment), combiné au vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélite inactivé et Haemophilus influenzae type b : INFANRIX HEXA[®], HEXYON[®]. De plus un nouveau vaccin contre le paludisme et l'hépatite B a eu un avis européen favorable pour vacciner les enfants en zone d'endémie en 2015, c'est le MOSQUIRIX[®](27)

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez les nourrissons dès 2 mois et est obligatoire pour les professionnels de santé. De plus depuis le décret paru le 27 janvier 2018, elle est obligatoire pour tous les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28).

b) *Le Papillomavirus*

C'est un virus appelé HPV pour Human Papillomavirus. Il appartient à la famille des Papillomaviridae. Il existe beaucoup de génotypes différents identifiés chez l'Homme (à ce

jour plus de 100). Ce virus est très résistant dans l'environnement et la contamination est sexuelle, indirecte ou materno-fœtale. C'est un virus fortement oncogène, à l'origine de dysplasies et de cancers cutanés ou génitaux, particulièrement certains génotypes comme le 16 et le 18. Dans 70% des cancers du col de l'utérus on retrouve le virus HPV. On peut retrouver aussi des condylomes et des papillomes qui sont des atteintes de la muqueuse transmis par HPV à bas risque oncogène (les génotypes 6 et 11 particulièrement).

Les vaccins sont réalisés avec les protéines contenues dans la capsid du virus L1. Ces protéines ont la capacité de s'assembler entre elles pour former des pseudo-capsides virales VLP (pour virus like particles). Ces particules ont une structure quasi identique à celle des virions mais ne possèdent pas d'ADN viral.(21)

Jusqu'à maintenant il existait deux vaccins commercialisés en France : le bivalent CERVARIX® qui contient les VLP des types 16 et 18 et le vaccin tétravalent GARDASIL® qui possède en plus les VLP des types 6 et 11. Le GARDASIL 9® est en attente de commercialisation en France mais l'Avis du 10 février 2017 stipule qu'il sera recommandé préférentiellement dès qu'il sera disponible. Ce vaccin possède les VLP du GARDASIL® auxquelles ont été rajoutées les VLP 31, 33, 45, 52 et 58.

La vaccination est recommandée pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, une mesure de rattrapage est prévue avec administration du vaccin jusqu'à 19 ans révolus.

Depuis février 2016, l'HCSP (Haut Conseil de la santé publique) a recommandé la vaccination pour les hommes ayant des relations homosexuelles.(29)

c) La Grippe

C'est une maladie virale due aux virus Influenzavirus A B et C. Ces virus font partie de la famille des Orthomyxoviridae.

Le génome de la grippe est segmenté et associé dans la capsid à l'ARN polymérase virale et à une nucléoprotéine portant les déterminants antigéniques A, B ou C.

L'enveloppe porte 2 glycoprotéines : l'hémagglutinine HA qui permet l'adhésion du virus à l'arbre respiratoire et la neuraminidase NA qui permet la libération des virions.

Le virus A est une zoonose, il infecte l'Homme et l'animal. C'est l'espèce la plus fréquente dans les épidémies hivernales et responsables des pandémies. Le virus B est présent seulement chez l'Homme et est responsable des épidémies hivernales. Le virus C est très peu fréquent et strictement humain.

Le pouvoir pathogène du virus est lié à sa grande variabilité génétique : en effet due à l'infidélité de l'ARN polymérase, des mutations ponctuelles se produisent. Ainsi ces mutations sont responsables des épidémies saisonnières. Lors de l'infection de cellules par 2 virus d'espèces différentes il peut y avoir un réassortiment génétique ; cela est possible seulement pour le virus A, cet échange est à l'origine des pandémies grippales.

La grippe s'exprime par une fièvre, des myalgies avec courbatures, céphalées, frissons et une atteinte respiratoire, en général une guérison spontanée survient. Dans certains cas elle peut se compliquer d'une pneumopathie sévère ou d'une surinfection bactérienne.(21)

La vaccination est faite grâce à un vaccin trivalent composé des protéines HA et NA de 3 souches (2 souches A et 1 souche B). Ces souches sont réévaluées chaque année en fonction des souches circulantes. L'OMS détermine en février la composition du vaccin de l'automne suivant. C'est un pari sur les mutations et réassortiments génétiques qui risquent de se produire c'est pourquoi certaines années le vaccin est moins efficace que d'autres années.

Les noms commerciaux de ces trivalents sont IMMUGRIP®, INFLUVAC® et VAXIGRIP®. Pour la saison hivernale 2018-2019 de nouveaux vaccins seront commercialisés FLUARIXTETRA® et VAXIGRIPTETRA® qui posséderont eux quatre valences (2 souches A et 2 souches B).

Il existe aussi un vaccin tétravalent FLUENZ TETRA® qui possède aussi 2 souches A et 2 souches B. C'est un vaccin vivant atténué nasal.

La vaccination contre la grippe est recommandée chez les personnes de plus de 65 ans, les personnes présentant certains facteurs de risque, les professionnels de santé et dans l'entourage des nouveau-nés.(30)

4) Les vaccins sous unitaires bactériens

Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos sont fait à base de toxines détoxifiées

a) La Diphtérie

La diphtérie est une maladie bactérienne due à la présence de la toxine diphtérique. Cette toxine est produite par plusieurs espèces de corynebactéries du complexe *diphtheriae*. (Notamment *Corynebacterium diphtheriae* et *Corynebacterium ulcerans*). Ce sont des bactéries très résistantes dans l'environnement. La transmission est directe et strictement humaine. C'est une pathologie extrêmement contagieuse. Les sujets non ou trop anciennement vaccinés sont les sujets réceptifs.(31)

La maladie se présente sous forme d'angine diphtérique avec une angine pseudo-membraneuse, des adénopathies satellites volumineuses. Sans prise en charge la pathologie évolue vers une laryngite diphtérique avec obstruction des voies aériennes et la mort possible par asphyxie.

C'est une maladie à déclaration obligatoire. La vaccination contre la diphtérie est aussi obligatoire.

Le vaccin est préparé à partir de toxines diphtériques produites par des souches de *Corynebacterium diphtheriae*. La toxine devient non virulente grâce à l'addition de formaldéhyde. On appelle les toxines détoxifiées des anatoxines. Notons que les vaccins sont faits à partir de la toxine, ainsi les anticorps neutralisants ne visent que la toxine et que *Corynebacterium diphtheriae* continue de circuler.

Le vaccin contre la diphtérie ne se présente que sous forme combinée :(32)

Par convention, les vaccins contenant des concentrations réduites d'antigènes coquelucheux ou d'anatoxine s'écrivent avec une minuscule : « ca », « d » ; ils sont utilisés pour les rappels à partir de 11 ans. Les vaccins contenant des concentrations entières d'antigènes coquelucheux ou d'anatoxines s'écrivent avec une majuscule : « Ca », « D », ils sont utilisés pour la primovaccination et les rappels jusqu'à 6 ans compris.

INFANRIXETRA® TETRAVAC ACELLULAIRE®: DTCaPolio

INFANRIXQUINTA® PENTAVAC®: DTCaPolio Hib

HEXYON® INFANRIXHEXA® VAXELIS®: DTCaPolio Hib Hep B

REPEVAX® BOOSTRITETRA®: dTcaPolio

REVAXIS®: dTPolio

Le Vaccin Diphtérique et Tétanique adsorbé® est un vaccin DT, non commercialisé en France, il provient du marché nord-américain, on peut l'obtenir sous demande. (33)

b) *Le tétanos*

Cette maladie est due à la contamination par la bactérie *Clostridium tetani*, productrice de toxine. C'est une bactérie ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux, qui persiste dans les déjections d'animaux et qui est très résistante dans l'environnement. La contamination est directe par les plaies souillées par la terre. Les sujets non ou mal vaccinés sont les sujets réceptifs.(34)

Cette toxine entraîne en interférant avec les neurotransmetteurs des contractures musculaires invincibles qui évoluent généralement vers un décès avec asphyxie, arrêt cardio respiratoire, encombrement trachéo-bronchique, apnée et troubles neuro-végétatifs.

La production du vaccin tétanique est semblable au vaccin diphtérique. On fait produire la toxine tétanique par une souche de *Clostridium tetani* et elle devient une anatoxine par ajout de formaldéhyde. (33)

La vaccination est obligatoire. Le vaccin tétanique existe en présentation seule VACCIN TETANIQUE PASTEUR® ou combiné (vu précédemment dans la partie diphtérie).

Les vaccins contre Haemophilus influenzae type b, le méningocoque, le pneumocoque et la typhoïde sont fait à partir d'antigène capsulaires (des polysaccharides).

c) Haemophilus influenzae type b

C'est une bactérie strictement humaine, commensale des voies respiratoires. Il existe deux types de souches d'*Haemophilus influenzae* ; les capsulées qui ont 6 sérotypes (avec le type b le plus fréquent) sont des souches invasives, et les souches non capsulées qui sont des pathogènes opportunistes.(21)

Les infections à *Haemophilus influenzae* type b sont fréquentes et graves chez les nourrissons et jeunes enfants. L'infection se manifeste par des otites moyennes aiguës, des sinusites, des épiglottites aiguës, des pneumonies et des méningites purulentes.

Le vaccin est obtenu à partir de polysaccharide capsulaire PRP (polyribosyl ribitol phosphate) extrait de culture d'*Haemophilus influenzae* type b. Mais seul ce PRP est incapable d'induire une réponse thymo-dépendante en activant les lymphocytes T ; il n'est que trop faiblement immunogène. C'est pourquoi il est conjugué à la protéine tétanique, ainsi grâce à cette liaison on observe une réponse sérologique importante et spécifique ce qui permet une immunisation. (35)

Le vaccin est disponible seul (ACT-HIB®) ou conjugué (vu précédemment avec les vaccins antidiphtériques).

La vaccination contre *Haemophilus influenzae* type b est fortement recommandée pour les nourrissons et elle est obligatoire pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28).

d) *Le Méningocoque*

C'est une bactérie du nom de *Neisseria meningitidis*. C'est une bactérie fragile et strictement humaine. Il existe plusieurs souches, les souches virulentes ont une capsule polysaccharidique. Cette capsule permet de classer les méningocoques en différents sérogroupes. Les sérogroupes les plus fréquents sont les groupes A, B, C, W135 et Y. La répartition de ces groupes est géographique. En Europe le séro groupe B (60% des cas) et le séro groupe C (40% des cas) sont endémiques.(21)

Certaines personnes peuvent être porteuses saines (essentiellement des souches non capsulées). Les souches virulentes peuvent dans certains cas exercer leurs effets pathogènes et donner des infections invasives à méningocoque. On peut observer le plus fréquemment une septicémie à méningocoque ou une méningite.

Pour la production des vaccins, la capsule des méningocoques est utilisée. Elle est faite de polysides et est spécifique pour chaque séro groupe. La réponse immunitaire est meilleure lorsque ces polysides sont couplés à une protéine immunogène (principe identique au vaccin Haemophilus influenzae type b).

Les vaccins conjugués :

- Monovalent : protégeant seulement contre le séro groupe C : MENJUGATE 10® couplé à une protéine diphtérique et NEISVAC® couplé à une protéine tétanique
- Tétravalent : protégeant contre les sérogroupes A+C+W135+Y : MENVEO® couplé à une protéine diphtérique et NIMENRIX® qui est couplé à une protéine tétanique.

Les vaccins non conjugués : Il existe un vaccin bivalent protégeant contre les sérogroupes A+C non conjugué le VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+B®

Il existe de plus un vaccin contre le méningocoque B disponible en France : le BEXSERO®. C'est un vaccin multi-composant. Il est composé de 3 antigènes protéiques exprimés par les méningocoques B : fHBP (inhibiteur du complément), NadA (rôle dans l'adhésion et l'internalisation de la bactérie dans les cellules) et NHBa (qui favorise la production d'anticorps). A ces 3 protéines ont été rajoutées le composant OMV qui a un rôle d'adjuvant. Au sein d'un séro groupe (ici le B) il peut y avoir des variations entre différentes souches de méningocoques ; comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, c'est la composition multiple qui fait l'efficacité du vaccin. En effet les méningocoques qui les

expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps qui ont été produits par la vaccination.(36)

La vaccination contre le méningocoque C est recommandée à l'âge de 5 mois et une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Ces mêmes doses sont obligatoires pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28). Le vaccin contre le méningocoque B n'est recommandé que pour les populations particulièrement à risque.

e) *Le Pneumocoque*

C'est une bactérie capsulée appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette capsule polysaccharidique explique en partie la virulence de la bactérie et détermine des sérotypes différents en fonction de la nature des polysaccharides. Il existe environ une centaine de sérotypes. La transmission est strictement humaine et commensale du rhinopharynx.

La transmission est interhumaine via les gouttelettes respiratoires. Il existe des porteurs sains. Le Pneumocoque est responsable d'infections respiratoires basses comme la pneumonie, d'infections ORL (sinusites, otites moyennes aiguës) et d'infections invasives avec la bactériémie et la méningite. Cette dernière pathologie est particulièrement redoutable entraînant une mortalité dans 10 à 30% des cas ou des séquelles neurologiques.(21)

Les antigènes utilisés pour les vaccins sont les polysides capsulaires ; ainsi un vaccin contre un sérotype donné n'est donc le plus souvent pas efficace contre un autre sérotype.(37)

Il existe 2 vaccins disponibles :

- Un vaccin conjugué à 13 valences : PREVENAR 13® : il protège contre 13 sérotypes de pneumocoque. Il peut être administré dès 2 mois grâce à la présence d'une protéine vectrice CRM197 qui permet d'obtenir une immunogénicité importante même chez le nourrisson.
- Un vaccin polyside non conjugué à 23 valences PNEUMOVAX® : il protège contre 23 sérotypes mais ils ne sont pas indiqués avant 2 ans ; en effet chez les nourrissons l'injection n'apporte pas une immunogénicité assez importante pour obtenir une réponse thymodépendante et activer les lymphocytes T(38).

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée dès l'âge de 2 mois et est obligatoire pour les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28).

f) *La Typhoïde*

Salmonella enterica Typhi et *Salmonella enterica* Paratyphi A, B et C sont responsables de la fièvre typhoïde et paratyphoïde. La transmission est orofécale directe (manuportée) et surtout indirecte (contamination fécale des aliments et de l'eau). Après une période d'incubation on observe des signes digestifs, cutanés, septicémiques et neurologiques (avec état de prostration dit tufhos). Les complications sont des hémorragies et perforations digestives, des atteintes hépatiques et cardiovasculaires.

Il existe 3 vaccins, tous utilisent le polysaccharide capsulaire Vi de *Salmonella* Typhi ; par conséquent ils ne protègent pas contre les souches de *Salmonella* Paratyphi. Il existe TYPHIM VI® et TYPHERIX® qui sont des vaccins seuls et TYAVAX® qui est combiné au vaccin contre l'hépatite A.(39)

Le vaccin est recommandé pour les voyageurs allant dans des pays où l'hygiène est précaire et est obligatoire pour le personnel de laboratoire d'analyses médicales exposé.

g) *La Coqueluche*

C'est une maladie due à *Bordetella pertussis* et plus rarement à *Bordetella parapertussis*.

La pathologie s'exprime différemment chez le nourrisson et chez l'adulte.

Chez les nourrissons non vaccinés, on observe après une phase d'incubation une rhinorrhée, toux sèche suivi d'une phase paroxystique avec des quintes de toux, une toux sonore produite au cours d'une même expiration, interdisant l'inspiration jusqu'à la reprise d'une inspiration longue, bruyante = "chant du coq", des apnées ou accès de cyanose. La maladie peut être mortelle chez le nourrisson.

Chez les adultes la symptomatologie est variable, elle est fonction de l'immunité qui est perdue progressivement suite à une ancienne vaccination. On observe généralement une bronchite trainante avec des toux spasmodiques et une douleur thoracique.(40)

Il existe une hétérogénéité de vaccins contre la coqueluche. Les premiers vaccins étaient des vaccins à germes entiers tués inactivés. Ils sont toujours utilisés dans certains pays mais ils ne sont plus commercialisés en France. En effet ils induisent une forte réaction immunitaire et peuvent entraîner de la fièvre et des réactions inflammatoires dans la zone d'injection. En France on utilise des vaccins acellulaires, ils ne contiennent que des fragments antigéniques. Dans les vaccins acellulaires ils existent des différences selon le nombre d'antigènes utilisés. 4 antigènes peuvent être utilisés : l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse

(glycoprotéine adhésine), la pertactine et le fimbriae (protéines membranaires de la bactérie) :(41)

- Deux antigènes : l'anatoxine pertussique et l'hémagglutinine filamenteuse pour le TETRAVAC ACELLULAIRE®, le PENTAVAC® et l'HEXYON®
- Trois antigènes : l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine pour le BOOSTRITETRA®, l'INFANRIXHEXA®, l'INFANRIXQUINTA® et l'INFANRITETRA®
- Quatre antigènes : l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse, la pertactine et le fimbriae pour le REPEVAX®

Les vaccins BOOSTRITETRA® et REPEVAX® contiennent une dose réduite d'anatoxine pertussique, permettant de réduire les réactions allergiques. Ces vaccins sont à utiliser pour les rappels à partir de 11 ans.

La vaccination contre la coqueluche est recommandée dès 2 mois et est obligatoire pour les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28). De plus il est fortement recommandé de pratiquer la stratégie du cocooning : « La stratégie du cocooning est destinée à protéger les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés en réduisant le risque de transmission de l'infection par la vaccination de leur entourage, celui-ci étant susceptible de représenter une source de contamination »(41)

II. Les vaccins vivants

1) Les vaccins vivants viraux

a) La Fièvre Jaune

La fièvre jaune est une maladie virale due au virus *amaril*, un arbovirus. La transmission se fait grâce à la pique par des vecteurs : les moustiques appartenant aux genres *Aedes* et *Haemagogus*. Ce virus contamine l'homme et le singe, la transmission a lieu dans les endroits où le moustique est présent, particulièrement dans les zones tropicales d'Afrique et d'Amérique centrale et australe.

L'infection reste asymptomatique chez une majorité de personnes. Mais parfois on observe une pathologie aigue en deux phases avec premièrement une phase de fièvre, myalgies, frissons, troubles digestifs, bradycardie. Dans une petite proportion de cas la maladie évolue

avec un ictère, douleurs abdominales, manifestations hémorragiques ; la mort survient alors dans 50% des cas.(42–44)

Il existe un vaccin vivant atténué le STAMARIL®. Il est produit à partir de la souche 17D. Cette souche a été obtenue grâce à des cultures successives d'une souche pathogène, la souche Asibi sur différentes cellules. Ainsi lors de ce processus la souche 17D a perdu son pouvoir pathogène tout en conservant sa capacité à pouvoir se répliquer grâce à des mutations.(45)

Le vaccin se présente sous forme de poudre et solvant à reconstituer ; il a été lyophilisé lors des étapes de fabrication, car la conservation liquide était impossible.

La vaccination est fortement recommandée pour les voyageurs en zone endémique. Il est obligatoire lors d'un séjour en Guyane.

b) Le R.O.R.

C'est une abréviation utilisée pour désigner le vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

La Rougeole :

C'est une maladie due à un virus enveloppé appartenant au genre morbillivirus de la famille des *Paramyxoviridae*. Il se transmet par les voies aériennes et est très contagieux.

La rougeole est strictement humaine. Après une phase d'incubation le patient va présenter de la fièvre, une toux et on peut apercevoir le signe de Koplik ; ce sont des petites taches blanchâtres sur fond érythémateux sur la muqueuse jugale. Puis 14 jours après le comptage on observe des éruptions morbiliformes. Elles commencent au niveau de la tête et s'étendent de haut en bas jusqu'aux extrémités.

Le plus grand nombre de décès est observé chez les enfants jeunes (avant 5 ans) et chez les adultes après 20 ans. Ces décès sont dus aux complications qui peuvent entraîner une encéphalite ou une pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë.

De plus une infection chez une femme enceinte entraîne un risque de mort in utéro ou d'accouchement prématuré.(46)

Les Oreillons :

C'est une maladie due à un virus appartenant comme la rougeole à la famille des *Paramyxoviridae*. Le virus a un tropisme pour les glandes parotides. On observe généralement une inflammation au niveau de ces glandes accompagnée d'une fièvre. Les complications sont

possibles comme la méningite ou l'atteinte des testicules chez les garçons pouvant mener à des atrophies et altérer la fertilité.

La transmission se fait par voie respiratoire, les personnes sont contagieuses avant et après avoir développés les symptômes de la maladie.(47)

La Rubéole :

Le virus de la rubéole appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre des *Rubivirus*. Il possède une enveloppe d'origine cellulaire où sont intégrées des glycoprotéines virales E1 et E2. Ces protéines induisent la synthèse d'anticorps neutralisants. Ce virus a un génome très stable, ce qui permet la perpétuité de l'immunisation après la vaccination ou après une précédente contamination. La transmission se fait par les voies aériennes.

Dans 50% des cas l'infection est asymptomatique. Dans l'autre moitié des cas on observe une incubation assez longue (16 jours en moyenne) puis une phase d'invasion avec fièvre, adénopathies et une éruption rubéoliforme sur le tronc et les membres en respectant le cuir chevelu et les paumes des mains et des pieds. Cet exanthème disparaît sans laisser de séquelle, c'est une maladie généralement bénigne. Mais le principal risque de cette maladie est la contamination des femmes enceintes. En effet la rubéole congénitale peut conduire à une mortalité in utéro, des embryopathies ou foetopathies.(21)

Pour la protection de ces trois pathologies il existe des vaccins trivalents composés des virus vivants atténués de rougeole, oreillons et rubéole : M-M-RVAXPRO® et PRIORIX®

Pour la valence rougeole deux souches sont utilisées : Edmonston Enders (présent dans le M-M-RVAXPRO®) et Schwarz (présent dans le PRIORIX®).

Le vaccin contre les oreillons est toujours combiné aux valences rougeole et rubéole, et aucun vaccin monovalent n'est actuellement disponible en France. Deux souches sont utilisées en France : la souche Jeryl Lynn (dans le M-M-RVAXPRO®) et la souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn (dans le PRIORIX®).

Ils existent plusieurs souches utilisées pour la fabrication des vaccins contre la rubéole; en France seule la souche Wister RA 27/3 est utilisée. Elle a été mise au point aux Etats-Unis dans les années 70, elle est atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines.(23)

La vaccination contre ces trois virus est recommandée dès 12 mois et est maintenant obligatoire pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018(28).

c) Le Rotavirus

C'est un virus avec un ARN comprenant plusieurs segments dont 6 protéines structurales de la capsid VP 1 à 6 et 5 protéines non structurales NSP1 à 5. Le pouvoir pathogène de ce virus est lié à sa grande variabilité génétique comme le virus de la grippe. En effet ce virus réalise des mutations ponctuelles qui sont responsables d'une dérive antigénique et des réassortiments génétiques par échange de segments qui donnent des cassures antigéniques. Ainsi il est difficile d'obtenir des anticorps neutralisants car les antigènes varient au grès des mutations.(21)

La gastro-entérite aiguë du nourrisson avec la diarrhée aqueuse fébrile est la forme clinique classique du virus. La guérison est spontanée mais les réinfections sont possibles ; elles sont dues aux mutations (mais avec une protection post-infection contre le type antigénique contracté).

Il existe deux vaccins, qui sont tous les deux des vaccins vivants atténués : le ROTATEQ® et le ROTARIX® ; ils protègent contre les formes graves de la maladie, et ne protègent pas contre les diarrhées causées par d'autres pathogènes.

Le ROTARIX® est un vaccin monovalent préparé à partir d'une souche isolée d'un cas de gastro entérite infantile. Cette souche a été passée sur de nombreuses cultures tissulaires ; il en résulte la souche RIX4414 qui est atténuée. Le vaccin se présente sous 3 formes : sous forme lyophilisée (qui doit être reconstituée), sur présentation liquide avec applicateur et sur présentation liquide dans un tube souple.

Le ROTATEQ® est un vaccin contenant 5 souches de rotavirus (pentavalent). Ces souches ont été obtenues à partir de souches mères d'origine humaine et bovine.(48)

Les vaccins s'administrent par voie orale dans tous les cas de figure.

En France la vaccination des nourrissons contre le rotavirus n'est pas recommandée pour la population générale.

d) La Varicelle

C'est une maladie qui concerne dans la majorité des cas les enfants. Elle est le plus souvent bénigne. Cette pathologie est due à un virus le VZV pour Varicella Zoster Virus. Elle est très

contagieuse. Elle se manifeste par des éruptions maculo vésiculaires, accompagnée de fièvre et est résolutive d'elle-même en 1 à 2 semaines.

Cependant certains sujets risquent des complications comme les immunodéprimés, les femmes enceintes, les adultes.

Deux vaccins monovalents sont disponibles en France contre la varicelle : VARILIX® et VARIVAX®. Ce sont des vaccins vivants atténués. Ils proviennent tous deux de la souche Okaet ; ils sont produits sur cellules diploïdes humaines MRC-5.(23)

Il n'y a pas de recommandation générale. Des recommandations particulières de vaccination existent cependant : on recommande la vaccination seulement pour les individus n'ayant pas contractés la maladie dans l'enfance.(49)

e) *Le Zona*

C'est une maladie provoquée par la réactivation du VZV (Varicella Zoster Virus). Il faut avoir contracté la varicelle pour avoir le zona.

Lors de la contamination par la varicelle, le virus reste dans l'organisme, et en période de stress, d'immunodépression, il peut se réactiver. On constate alors une éruption localisée douloureuse sur le territoire innervé par les fibres nerveuses. Le Zona peut toucher le thorax, la région dorso-lombaire, le bas de l'abdomen, le cou et le visage.

Cette réactivation est très courante chez les personnes âgées en raison de l'amointrissement des défenses immunitaires.(50)

Il existe un vaccin vivant atténué le ZOSTAVAX® qui est composé du Virus varicelle-zona, souche Oka/Merck produite sur cellules diploïdes humaines comme le vaccin contre la varicelle.(51)

La vaccination est recommandée chez les adultes de 65 à 74 ans.

2) Les vaccins vivants bactériens

a) *La Tuberculose*

La tuberculose est due au bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). Les bacilles vont se loger dans les macrophages alvéolaires et faire une multiplication intra-cellulaire. Souvent la primo infection est asymptomatique ; dans 90% des cas on obtient une guérison spontanée. Mais dans 10% des cas le bacille persiste et peut évoluer en tuberculose maladie avec une

dissémination des mycobactéries dans l'organisme. Il existe différentes formes de tuberculose : la pulmonaire, miliaire ou extrapulmonaire (ganglionnaire, ostéo-articulaire, neuro-méningée...). Les symptômes les plus fréquents sont une toux prolongée, une fièvre, une altération de l'état général. (52)

Un vaccin existe le BCG, en France VACCIN BCG SSI®. C'est un vaccin vivant produit à partir de *Mycobacterium bovis*, qui a été atténué par au moins 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée. « Le vaccin induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire qui confère un niveau de protection variable contre l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. »(53). Ce vaccin permet de prévenir des complications graves de la tuberculose comme la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée mais il ne permet pas de prévenir de la primo infection ni de la forme pulmonaire qui est la principale source de propagation du bacille. Depuis une circulaire de 2007 la vaccination contre le BCG est fortement recommandée seulement pour les enfants exposés à un risque élevée de tuberculose dans leur entourage ou dans leur environnement et non plus pour l'ensemble des enfants. (54)

C. Les effets indésirables

Après une administration de vaccins on peut observer des MAPI (Manifestations post vaccinales indésirables). Ces MAPI sont des incidents médicaux préoccupants qui surviennent à la suite d'une vaccination et dont la cause serait la vaccination.

Elles sont classées en 4 types : cela peut être, une erreur de programme, un événement fortuit, une réaction à l'injection ou une réaction au vaccin.(55)

I. Les erreurs de programme

Les erreurs de programme sont des erreurs dans la préparation, la conservation l'administration des vaccins ; elles sont évitables.

II. Les événements fortuits

On peut observer des événements fortuits; ce sont des événements qui surviennent suite à une vaccination mais qui ne sont pas dus à la vaccination. C'est pour ainsi dire une coïncidence entre la survenue de l'événement et la vaccination. Ces événements peuvent être par exemple des maladies neurologiques. Or la majorité des actes de vaccination ont lieu pendant l'enfance et c'est la période où apparaissent les maladies neurologiques. Ces événements fortuits sont inévitables lorsque l'on vaccine ces groupes d'âge.

III. Les réactions à l'injection

On observe parfois des réactions à une injection. Ce sont des réactions d'anxiété, d'appréhension, liées à la vaccination. Les réactions peuvent être des évanouissements de l'hyperventilation, des vomissements ou des convulsions.

IV. Les réactions au vaccin

Les réactions au vaccin sont des effets indésirables. Selon l'OMS un effet indésirable est : « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ». Les effets indésirables sont variables selon le type de vaccins (vivants ou inertes), selon le mode d'administration, la nature des solvants conservateurs adjuvants ; ils sont variables en gravité. Il n'existe pas d'effets secondaires communs à tous les vaccins, cependant certains effets sont observés plus fréquemment que d'autres. On observe des réactions mineures et des réactions sévères.

1) Les réactions bénignes :

Ce sont les événements qui ont la plus grande fréquence. Ils sont considérés comme acceptables comparés à la protection qu'apportent les vaccins contre les maladies infectieuses. Ces réactions bénignes sont observées sur tous les types de vaccins. Avec les vaccins vivants, la réaction sera en rapport avec la réplication de la souche virale. Ces vaccins peuvent produire « une infection à minima » c'est-à-dire mimer les symptômes de la maladie à moindre échelle. Les réactions dues aux vaccins vivants sont généralement retardées. Les réactions liées aux vaccins inertes ou aux adjuvants sont généralement immédiates ou précoces et sont le plus souvent des hypersensibilités ou parfois des effets toxiques. (56)

On observe des réactions locales au point d'injection (douleur, gonflement ou rougeur). Les vaccins inertes entraînent des réactions précoces (dans les trois premiers jours) comme une douleur ou une infiltration. Avec des vaccins vivants comme le BCG on observe dans 0,1 à 1% des cas une réaction différée avec une lésion et suppuration quelques semaines après l'injection.

Des réactions systémiques sont aussi possibles (fièvres, malaise, maux de tête, perte d'appétit, douleur musculaire, éruptions).

2) Les réactions graves :

Les réactions graves sont notamment des réactions anaphylactiques, elles ont une fréquence exceptionnelle mais elles sont dramatiques et fatales sans prise en charge et elles sont imprévisibles. C'est le risque majeur que l'on peut observer avec un vaccin inerte.

Pour les vaccins vivants, sur des terrains particuliers comme l'immunodépression, on va retrouver les maladies infectieuses vaccinales qui seront beaucoup plus graves voir létales. En effet chez ces personnes le système immunitaire est amoindri et lors d'une administration de vaccin vivant il peut y avoir une multiplication excessive du pathogène. Le risque est variable selon le type de vaccin et l'importance de l'immunodépression.

De plus avec ces vaccins on peut observer une réversion du virus (retour du pouvoir pathogène). Exemple : le vaccin de la poliomyélite per os.

D. Les contre-indications

Tous les vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue au vaccin en question, à l'un des composants (adjuvants, conservateurs, protéine couplée, antiseptiques) ou à l'un des résidus de fabrication (antibiotiques, formaldéhyde...) De plus ils sont contre indiqués en cas de réaction allergique grave lors d'une précédente injection du même vaccin. Les infections aiguës graves sont une contre-indication aux vaccins.

Les vaccins vivants sont contre indiqués chez les immunodéprimés. Cette contre-indication est due au risque de maladie vaccinale.

Lors de la grossesse la vaccination par vaccins vivants est contre-indiquée. Le DTP, la coqueluche sont non recommandés.

De plus il existe un certain nombre de cas où le vaccin est contre-indiqué :

- L'encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours précédents l'injection ou les troubles neurologiques non contrôlés ou l'épilepsie non contrôlée sont des contre-indication aux vaccins contre la coqueluche
- Les dermatoses évolutives, les nourrissons nés de mère infectée par le VIH, la fièvre, les déficits immunitaires, la corticothérapie par voie générale sont des contre-indications à la vaccination par le BCG contre la tuberculose.
- L'allergie à l'œuf : Le vaccin contre la fièvre jaune et les vaccins contre la grippe sont contre-indiqués. En effet ses vaccins sont fabriqués sur œufs de poule embryonnés.

E. Les différentes voies d'administration

Il existe 5 voies d'administration des vaccins :

- Voie sous cutanée : l'administration se fait dans la région du deltoïde, en inclinant l'aiguille à 45 degrés. Cette voie est recommandée pour les vaccins viraux.
- Voie intramusculaire : il existe deux sites qui sont recommandés pour l'administration en IM : le muscle antéro-latérale de la cuisse pour les nourrissons et le deltoïde pour les enfants adolescents et adultes. L'injection dans la fesse n'est pas recommandée en raison de la présence du nerf sciatique et de l'abondance du tissu graisseux ne permettant pas une bonne diffusion.
- Voie intradermique : pour le vaccin contre la tuberculose au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus.
- Voie orale : il existe le vaccin contre la poliomyélite (mais non utilisé en France) et le vaccin contre le choléra (DUKORAL®) sous cette forme.
- Voie intranasale : pour le vaccin FLUENZ TETRA® protégeant contre la grippe

Chapitre 05 - De l'autorisation de mise sur le marché à la distribution

Le vaccin est un médicament à statut particulier. En effet il respecte la réglementation des médicaments mais possède des spécificités de la demande d'AMM à la distribution en passant par la fabrication.

A. L'autorisation de mise sur le marché : AMM

Il existe quatre types d'autorisation de mise sur le marché (23):

La première est la **procédure centralisée**. Cette procédure permet d'obtenir une AMM valable dans tous les pays de l'Union Européenne. Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est un comité de l'EMA (l'Agence européenne des médicaments) qui est chargé de donner un avis d'après un dossier unique transmis par le laboratoire. C'est la Commission européenne qui octroie l'AMM sur la base du dossier et de l'avis du CHMP. Cette AMM unique est valable dans tous les États membres sous un nom de marque unique, avec un RCP (résumé des caractéristiques produits), une notice et un étiquetage uniques (des libertés sont laissés aux pays sur le prix, sur le taux de remboursement, sur le conditionnement extérieur, sur les conditions de prescription et de délivrance). Le règlement (CE) n°726/2004 distingue dans son annexe un champ d'application obligatoire de cette procédure et un champ d'application facultatif dans son article 3. Certains médicaments sont à procédure centralisée obligatoire.

La seconde procédure est **la procédure de reconnaissance mutuelle** : elle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres à partir d'une première AMM déjà obtenue dans un Etat membre. Le dépôt de dossier se fait dans tous les Etats membres concernés. A l'issue les Etats membres concernés doivent établir un RCP, une notice et un étiquetage communs. S'il y a une divergence entre les Etats membres concernés et l'Etat membre de référence qui a octroyé le premier l'AMM avec mise en cause de la santé publique, un arbitrage peut être demandé. C'est la Commission européenne qui prend alors la décision finale.

La procédure décentralisée quant à elle est utilisée lorsque le demandeur d'AMM souhaite autoriser son médicament dans plusieurs pays européens et que ce médicament n'est pas déjà autorisé dans un Etat membre (si le médicament est déjà autorisé dans un Etat membre, il faut se référer à une procédure de reconnaissance mutuelle). Le demandeur choisit alors un Etat membre de référence qui est chargé d'établir un rapport avec proposition de RCP, notice et étiquetage. A l'issue de la procédure tous les Etats membres impliqués doivent aboutir à un consentement sur le RCP, la notice et l'étiquetage et chacun octroie nationalement l'AMM. Le demandeur peut faire une nouvelle vague de reconnaissance mutuelle ou « repeat-use » lorsque l'AMM a déjà été accordée dans certains pays grâce à une procédure de reconnaissance mutuelle ou procédure décentralisée et qu'il souhaite obtenir l'AMM dans un ou plusieurs autres Etats membres.

La dernière procédure est **la procédure nationale**. Cette procédure s'applique pour des demandes d'AMM seulement limitées au territoire national.

B. Une fabrication contrôlée

Le temps de développement d'un vaccin est dans la fourchette haute du temps de développement des médicaments : il faut compter une quinzaine d'années.

En amont, avant l'AMM il y a les essais cliniques de phase I, II et III. Ces phases ne sont pas toujours nettement différenciables. Mais couramment dans la phase I sont évaluées l'innocuité et la tolérance des vaccins. La phase II permet généralement de rechercher les caractéristiques pharmacologiques de la réponse immune, les interactions avec les autres vaccins, la relation dose réponse, le schéma vaccinal tout en continuant d'évaluer l'innocuité et la tolérance. L'efficacité protectrice est quant à elle déterminée dans la phase III.

Le temps de production d'un vaccin est extrêmement long il va de 6 mois à 22 mois et est extrêmement contrôlé avec 70% du temps de production consacré au contrôle qualité. La production de vaccin est une production très spécifique et très complexe car on travaille avec du vivant (germes bactériens ou viraux). Il est impératif de maîtriser la reproductibilité des procédés, en effet on doit garantir que chaque lot sortant du laboratoire pharmaceutique soit identique au vaccin qui a obtenu l'AMM.

La production des vaccins comprend une dizaine d'étapes



Figure 4 : Etapes de fabrication d'un vaccin(57)

Tout d'abord le principe actif va être créé (l'antigène). Pour cela il faut une **mise en culture des germes**, une **récolte**, une **purification** et une inactivation.

Les industriels doivent posséder une banque du germe utilisé pour le vaccin. Cette banque doit être stable, avec une population constante, sans mutation. Les bactéries sont cultivées dans des biofermenteurs de grand volume. Elles ont besoin d'une agitation et d'une aération. Les virus quant à eux, exigent un développement sur culture cellulaire, ils ont besoin d'être très faiblement agités et aérés. Ils réclament une grande surface contrairement aux bactéries qui nécessitent un grand volume. De plus pour les virus il faut aussi contrôler la culture cellulaire utilisée pour le développement de ces agents pathogènes.

Certaines productions de vaccins utilisent des techniques de génie génétique avec un ADN recombinant. C'est le cas du vaccin contre le *Papillomavirus* où des levures sont utilisées pour produire les antigènes utilisés dans le vaccin. On introduit dans le génome des levures le gène codant pour la protéine virale de la capsid L1. Les protéines sont produites par les levures, récupérées, purifiées. Elles s'auto-assemblent pour former les VLP qui sont utilisés dans le vaccin. Le même procédé est utilisé pour la fabrication des vaccins contre l'hépatite B. On choisit des levures ou des cellules CHO qui vont produire l'AgHBs grâce à l'introduction du gène dans leur génome.

Pour les bactéries ou virus entiers, il faut les inactiver. **L'inactivation** se fait par la chaleur ou par agent chimique comme le formaldéhyde. Le but est d'enlever la virulence de l'antigène tout en gardant ses propriétés immunogènes.

L'atténuation pour les vaccins vivants viraux est réalisée par passage sur plusieurs cultures cellulaires.

En 1955 a eu lieu le **cutter incident** aux Etats-Unis. A l'époque les américains vaccinaient avec un vaccin oral atténué contre la poliomyélite. Peu après des cas de poliomyélite ont été observés chez les enfants vaccinés et chez des personnes ayant été en contact avec les enfants malades. Tout le programme de vaccination a été suspendu aux Etats-Unis mais on a observé au final 40 000 cas de poliomyélite, 5 décès parmi les vaccinés, 113 paralysés et 5 décès dus à l'épidémie provoquée. Après investigations on s'est aperçu que le virus avait mal été inactivé. En effet des amas de particules virales s'étaient formés et l'inactivation n'avait pas pu être efficace. Depuis on rajoute une étape d'ultrafiltration avant l'inactivation.(14)

Après l'inactivation vient l'étape d'**assemblage des valences**. On peut avoir des vaccins monovalents avec une seule valence antigénique et une seule valence vaccinale : exemple des vaccins contre l'hépatite A AVAXIM® HAVRIX® et VAQTA®. Il existe aussi des vaccins multivalents qui contiennent plusieurs antigènes d'un même pathogène, c'est-à-dire plusieurs valences antigéniques mais une seule valence vaccinale : c'est le cas des vaccins contre le pneumocoque PREVENAR 13® et PNEUMO23® ou du vaccin contre la grippe. Et on compte aussi des vaccins multivalents qui contiennent plusieurs antigènes issus de plusieurs pathogènes. Exemple le vaccin HEXYON est un vaccin hexavalent; il possède 6 valences vaccinales (contre la diphtérie, le tétanos, la polio, la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B) mais également 9 valences antigéniques (car le vaccin contre la polio

contient 3 sérotypes et le vaccin contre la coqueluche contient 2 valences (l'anatoxine et l'hémagglutinine).

Ensuite vient l'étape de **formulation** où on ajoute tous les constituants du vaccin c'est-à-dire les valences, les conservateurs, les adjuvants, les stabilisants. On répartit ensuite dans les seringues ou flacons. Certains vaccins nécessitent d'être lyophilisés car ils sont trop fragiles pour être conservés en solution. Il faudra alors les reconstituer juste avant l'administration. On les lyophilise à cette étape.

Différents conditionnements existent. Il peut s'agir d'une seringue pré remplie avec deux aiguilles de taille différente comme REPEVAX®, GARDASIL®, c'est le conditionnement standard européen. Certains vaccins ne présentent qu'une seule seringue pré remplie avec une seule aiguille comme le VAXIGRIP®. D'autres vaccins par exemple l'ACT-HIB® se présentent sous la forme d'un flacon de lyophilisat contenant le principe actif, d'une seringue pré remplie de solvant et d'une aiguille sertie. D'autres vaccins sont sous la forme de poudre lyophilisée mais multidose comme le BCG SSI®, il faut le reconstituer mais ne pas tout injecter. Le vaccin PENTAVAC® (DTCaPolio Hib) est un vaccin avec un flacon d'ACT-HIB® (Hib) lyophilisé et une seringue pré remplie de TETRAVAC® (DTCaPolio) qui sert à reconstituer le vaccin final. En réalité il existe plus de 300 présentations différentes (58) qui nécessitent de nombreuses manipulations variables selon les vaccins et selon les laboratoires qui peuvent être source d'erreur.

La fabrication de vaccin impose des contrôles stricts. Ces étapes de contrôles représentent 70% du temps de production. Elles comportent notamment le contrôle de la stérilité et de la chaîne du froid tout au long du process. Les contrôles reposent aussi sur les recommandations de la pharmacopée européenne. Il s'agit de contrôler l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et virale, la stabilité, les paramètres physico-chimique, la toxicité spécifique. L'activité est contrôlée en fonction du type de vaccin, soit par des essais *in vivo* chez l'animal (comme des essais d'immunogénicité) soit par des dosages *in vitro* (avec la teneur en antigène)(23). De plus lors de la libération des lots avant la commercialisation il y a un double contrôle systématique : une libération tout d'abord interne avec un contrôle du fabricant à toutes les étapes et une libération obligatoire par l'autorité de santé. En effet il est impératif pour pouvoir commercialiser un lot de se faire émettre un certificat de libération de lot. Ce certificat est obtenu après contrôle du lot par une autorité de santé nationale reconnue par

l'Union Européenne comme par exemple l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Les paramètres de contrôles ont été élaborés par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM). Ce certificat permet la libre circulation du lot sur l'ensemble du marché européen par une autorité indépendante du fabricant.(57)

Une fois le certificat obtenu, le vaccin doit bénéficier d'une attention particulière lors de la distribution avec le respect de la chaîne du froid. En effet les vaccins sont des produits thermosensibles et doivent donc être conservés entre +2°C et +8°C. Les dépositaires et grossistes répartiteurs doivent respecter les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain (*décision du directeur général de l'ANSM du 20/02/2014- J.O 25/03/2014 et son annexe BO N°2014/9 bis du 17/06/2014*). Il est notamment stipulé que pour les produits thermosensibles, le personnel doit recevoir une formation spécifique. De plus il est précisé pour le transport « Pour les médicaments thermosensibles, un équipement qualifié (sous la forme, par exemple, d'un conditionnement thermique, de conteneur ou de véhicule à température dirigée) doit être utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client ».(59)

A l'officine, la réception des vaccins doit être traitée de façon prioritaire avec le reste des médicaments thermosensibles. L'aspect du colis doit être vérifié ainsi que la température lorsqu'il existe des capteurs de contrôle de température au sein des emballages. Il est nécessaire de privilégier les réfrigérateurs professionnels équipé d'un enregistrement continu de la température et d'un système d'alarme en cas d'écart signification de température en dehors de l'intervalle +2°C à +8°C.

En somme les vaccins ne sont pas des médicaments comme les autres, ils nécessitent des délais de production plus longs notamment dus aux contrôles systématique tout au long de la fabrication et des précautions lors de la distribution car ils sont thermosensibles.

Chapitre 06 - La vaccination, une chance individuelle et un enjeu collectif

A. Enjeu collectif au niveau mondial

La vaccination a permis de grandes avancées dans les conditions de vie et l'espérance de vie sur la planète, l'OMS estime à 3 000 000 le nombre de décès évités chaque année dans le monde grâce à la vaccination.

Une des grandes victoires de l'histoire moderne en termes de santé publique est l'éradication de la variole. En 1959 l'URSS proposa l'éradication de la variole à l'Assemblée mondiale de la santé. Le programme fut confié à l'OMS. La variole était une maladie faisant chaque année entre 10 et 15 millions de cas et entraînant 2 millions de décès par an(48). L'OMS calcula qu'il faudrait atteindre un seuil d'immunisation d'au moins 80% à l'échelle mondiale pour éradiquer la maladie. Or, l'Organisation s'étant rendue compte que cet objectif de couverture vaccinale de 80% serait très difficile voire impossible à atteindre, elle mit en place une stratégie de surveillance-endiguement. Cette dernière consistait à isoler les cas et à vacciner tous ceux vivant autour des foyers. La stratégie paya car la variole fut déclarée maladie éradiquée en 1980.(60)

En 1988, lorsque l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite a été créée, on comptabilisait plus de 350 000 personnes par an contaminées par la maladie et contractant une paralysie. Depuis lors, le nombre des cas a diminué de plus de 99 %, passant à 74 cas notifiés en 2015(61). En France aucun cas de poliomyélite n'a été déclaré depuis 1997(58). C'est une formidable progression pourtant l'objectif d'éradication mondiale de la poliomyélite, fixé pour l'an 2000 a été puis plusieurs fois repoussé. La maladie reste endémique dans deux pays encore aujourd'hui (l'Afghanistan et le Pakistan).

L'OMS fait régulièrement des plans d'action mondiaux pour les vaccins. Actuellement c'est le « Plan d'Action Mondial pour les Vaccins 2011-2020 » qui est en cours (53).

Ce plan fixe des objectifs évalués chaque année. En 2016 le rapport d'évaluation du plan d'action mondial pour les vaccins indiquait de nombreux objectifs non réalisés(62). En effet, en 2010 l'objectif d'atteindre une couverture vaccinale DTC3 (3 dose de Diphtérie Tétanos Coqueluche) nationale dans 194 pays d'au moins 90 % et d'au moins 80 % pour la couverture vaccinale dans chaque district en 2015 a été fixé. Seulement 52 pays y sont parvenus.



Figure 5: Nombre de pays où la couverture vaccinale à l'échelle nationale est de 90% avec aucun district n'ayant une couverture inférieure à 80%(62)

L'objectif pour 2015 était de 0 cas de poliomyélite déclaré. Cet objectif n'a pas été atteint. En effet 74 cas ont été signalés. Pour la rougeole, l'OMS avait fixé pour objectif l'élimination de la pathologie dans 4 régions mondiales. Seule la région des Amériques est parvenue à cet objectif.

Le seul objectif réalisé est « le nombre de pays à revenu faible ou intermédiaire ayant introduit un ou plusieurs vaccins nouveaux ou sous utilisés depuis 2010 ». La cible était de 90 pays en 2015 et 99 pays y sont parvenus.

Malgré des améliorations observées dans certains pays, la couverture vaccinale mondiale moyenne n'a augmenté que de 1% depuis 2010. La couverture vaccinale reste un enjeu collectif mondial préoccupant. Pourtant selon l'OMS « la vaccination est à l'échelle mondiale l'un des outils les plus efficaces contre la menace des maladies émergentes et elle a un impact puissant sur le développement social et économique ».(62)

B. Enjeu collectif au niveau des populations : immunité de groupe

Le vaccin n'est pas un médicament comme les autres : outre ses conditions de production particulière, il est destiné à des individus sains en vue de les traiter préventivement contre des infections virales ou bactériennes.

La vaccination poursuit un double enjeu : d'une part la notion de **protection individuelle** (l'administration d'un vaccin préviendra l'individu contre une pathologie) et d'autre part la notion de **protection collective**. En effet, les vaccins peuvent protéger des personnes qui ne sont pas vaccinées, dans certaines conditions.(57)

Les vaccins « égoïstes » ne protègent que les personnes vaccinées. C'est le cas par exemple du vaccin contre le tétanos, seuls les individus vaccinés ne risquent pas de contracter la maladie suite à une exposition à la toxine de la bactérie *Clostridium tetani*. En effet, la maladie n'est pas à transmission interhumaine et la bactérie se trouve dans la terre, donc l'éradication est impossible. C'est aussi le cas du vaccin contre le zona qui protège des résurgences du VZV préalablement contracté lors d'une varicelle. Ces vaccins « égoïstes » sont à opposer aux **vaccins dits « altruistes »**. Ces derniers sont capables de protéger les individus non vaccinés. La condition impérative pour être un vaccin altruiste est de protéger contre une maladie à transmission interhumaine. Le but est de réduire la transmission du germe entre individu en atteignant un seuil d'immunité de groupe. Ce seuil atteint permettra de diminuer le risque de rencontre du pathogène dans la collectivité.

Le niveau de contagiosité d'une maladie infectieuse est défini par **Ro** : Ro correspond au nombre de personnes qui vont être contaminées par introduction d'une maladie dans une population exempte au préalable de cette maladie. Le Ro de la rougeole est de 17 à 20 personnes.

Le facteur S correspond au pourcentage de personnes non immunisées réceptives à la maladie.

Ainsi si on introduit une maladie dans une population où une partie des individus est immunisée, la maladie contaminera $Ro \times S$ personnes. Et si la maladie contamine plus d'une personne, la maladie va s'étendre et moins d'une personne, la maladie va s'éteindre.

Le **seuil d'immunité de groupe** correspond au nombre minimale de personnes immunisées pour éliminer la maladie ; il est équivalent à résoudre l'équation : $Ro \times S < 1$

Reprenons l'exemple de la rougeole, avec un Ro = 17 à 20 personnes, S équivaut à 5-6% pour résoudre l'équation. Il faut donc qu'il y est moins de 5 à 6% de la population qui soit réceptive à la maladie ; ainsi l'objectif pour éradiquer la rougeole est d'obtenir une immunisation de 94 à 95% de la population, sachant que les sujets immunisés sont ceux qui ont été vaccinés et ceux qui ont déjà contracté la rougeole.

L'échec de l'atteinte du seuil d'immunité de groupe a des conséquences.

Par exemple en France de 2008 à 2011 il y a eu une épidémie de rougeole, plus de 22 000 cas ont été recensés au total avec plus de 900 pneumonies graves, 26 encéphalites et 10 décès(63). Les enfants de moins d'un an ont été les plus affectés. Or le vaccin contre la

rougeole est compris dans la « vaccination ROR » et n'est administré qu'à 12 mois pour la 1^{ère} dose et entre 16 et 18 mois pour la seconde dose. Ces nourrissons ont été affectés car il n'y a pas d'immunité de groupe; en présence d'une immunité de groupe ils auraient été protégés. De plus dans les 10 décès, 7 étaient des individus immunodéprimés. Ces personnes ne peuvent pas se faire vacciner avec un vaccin vivant atténué, elles ne peuvent être protégées que par une immunité de groupe.

Un autre exemple dans l'histoire a montré l'importance de l'immunité de groupe : il s'agit de l'épidémie de diphtérie qui sévit après la chute de l'URSS dans les années 90. Lors de l'effondrement de l'URSS, il y a eu un arrêt du système de soins, avec notamment un arrêt de la vaccination chez les nourrissons, en particulier contre la diphtérie. Une véritable épidémie de diphtérie s'est alors déclenchée. Le nombre de cas est passé de moins de 2000 en 1990 à 47 000 cas en 1994. L'OMS a déclaré en 1994 la diphtérie « Urgence sanitaire internationale » car dans la région la maladie fut responsable de 2500 décès en 5 ans. L'Europe, qui comportait moins de 1% des cas mondiaux en 1980, représentait plus de 90% des cas en 1994(64). Les adultes ont été les tranches d'âges les plus touchées, alors qu'ils avaient déjà été vaccinés nourrissons et enfants. Avec le temps ils avaient perdu leur immunité, mais jusque-là la bonne couverture vaccinale des nourrissons empêchait la réintroduction de la diphtérie. Lors de l'effondrement de la couverture vaccinale des nourrissons, la maladie est réapparue et a touché les adultes. Cet exemple démontre une fois plus l'importance d'une immunité de groupe et les répercussions que peuvent avoir une bonne (ou mauvaise) couverture vaccinale sur la tranche d'âge concernée, mais aussi sur les autres tranches d'âges.

Ce modèle mathématique d'immunité de groupe ou d'immunité grégaire montre qu'il n'est pas nécessaire que l'ensemble de la population soit vaccinée pour éviter de contracter les maladies. Ceci montre le rôle civique de l'acte vaccinal. En effet en se faisant vacciner on protège des individus ne pouvant pas se faire vacciner comme les immunodéprimés ou les nourrissons trop jeunes pour certains vaccins vivants atténués.

Partie 2. Etats des lieux en France et perspectives

Chapitre 01 - Le calendrier vaccinal : de son élaboration à son application

Quelle est la politique vaccinale en France ? Comment est-elle élaborée ?

A. La politique vaccinale

La **politique vaccinale** est élaborée et mise en œuvre par le ministre chargé de la santé. Elle a pour but de définir la meilleure utilisation possible des vaccins pour protéger la population en définissant les moyens de mise en œuvre pour y parvenir.

Elle tient compte des connaissances médicales et scientifiques, des évolutions épidémiologiques des maladies infectieuses, des recommandations internationales (notamment de l'ONU) et des progrès technologiques. Ainsi elle permet de proposer des recommandations vaccinales, de définir les conditions de prise en charge des vaccins, les modalités de réalisation des vaccinations, les modalités de diffusion des informations et les conditions de réparation et d'indemnisation des effets indésirables observés et rattachés à la vaccination. Jusqu'à maintenant ces recommandations s'appuyaient sur les avis émis par le HCSP, plus précisément par le Comité technique des vaccinations. Depuis 2017 une nouvelle commission a été créée au sein de l'HAS : la commission technique des vaccinations. Cette nouvelle commission permettra d'unifier l'expertise dans le domaine des recommandations vaccinales et dans celui du remboursement des vaccins au sein d'une même institution et de renforcer la dimension de l'évaluation économique dans l'élaboration des recommandations vaccinales.(65)

Pour décider de la recommandation de vaccination pour un vaccin donné, plusieurs critères sont pris en compte :

Pour la varicelle, des modélisations sont faites afin d'évaluer si le seuil d'immunité de groupe est atteignable. L'Institut de veille sanitaire (InVS) a réalisé en 2008 une modélisation du nombre de cas de varicelle dans les différentes classes d'âges en fonction du taux de couverture vaccinale des moins d'un an(66).

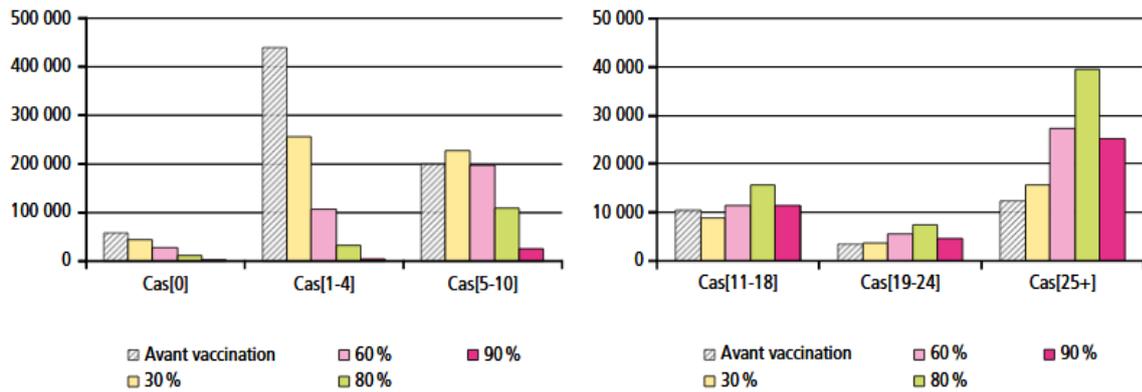


Figure 6 : Nombre annuel de cas de varicelle selon le groupe d'âge et la couverture vaccinale(66)

La vaccination des nourrissons fait diminuer le nombre de cas de varicelle chez les 0-5ans. En revanche dans la classe « 5-10 ans » on observe qu'il faut atteindre un taux de couverture vaccinale de 60% des nourrissons pour obtenir moins de cas de varicelle par rapport à avant la vaccination. A partir de 19 ans même avec un taux de couverture vaccinale de plus de 90% des nourrissons, on observe quand même une augmentation du nombre de cas chez les adultes. Ainsi comme il a été jugé inatteignable d'obtenir un taux de couverture vaccinale des nourrissons supérieur à 90% pour la varicelle, il a été estimé préférable de ne pas recommander le vaccin pour la population générale. En effet ce vaccin aurait pour effet de déplacer la maladie de l'enfant où elle est bénigne vers l'adulte où elle peut s'avérer beaucoup plus nocive.(67)

Le choix de l'âge auquel le vaccin est recommandé constitue un autre exemple de décision de politique vaccinale. Pour la vaccination contre l'hépatite B, il a été décidé de vacciner les nourrissons bien que le vaccin protège contre une maladie sexuellement transmissible et que donc cette population n'est pas à priori concernée immédiatement. La question qui s'est posée était la suivante « est-on capable de vacciner 80% des adolescents ? » La réponse est non ; on ne sait pas vacciner les adolescents : la vaccination n'est actuellement pas réalisée dans les collèges et lycées ; les adolescents n'ont pas connaissance des vaccins déjà réalisés et des vaccins qui restent à faire. Ils ne souhaitent pas généralement consulter le médecin ; le parcours de soins leur semble trop complexe (aller chez le médecin puis à la pharmacie et enfin revenir chez le médecin) ; ils n'ont pas toujours leur propre carte vitale (ce qui demande la présence et donc la disponibilité de leurs parents).

De plus chez les nourrissons, même si le risque d'être contaminés par le virus de l'hépatite B est très faible, le risque de développer une hépatite chronique est de l'ordre de 90% après avoir contracté l'agent pathogène(21). Il est donc essentiel de protéger cette population.

Enfin l'avantage de vacciner cette population à l'âge nourrisson permet d'éviter le risque d'association fortuite entre vaccination et maladie auto-immune. En effet les maladies auto-immunes se développent généralement à l'adolescence.

Pour le vaccin ROR (vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole), la vaccination n'est recommandée en France qu'à partir de douze mois. En effet si la mère a été vaccinée ou a déjà contracté les maladies, l'enfant a subi une immunisation par le passage des anticorps maternelles dans le sang. La présence de ces derniers inactiverait le vaccin si on venait à vacciner le nourrisson. De plus les vaccins vivants sont très peu efficaces dans les premiers mois de la vie. On multiplie par quatre le risque d'échec de vaccination si on compare des enfants vaccinés à 15 mois à des enfants vaccinés à 9 mois. Le système immunitaire fonctionne moins bien avant un an et la persistance des anticorps maternels empêche le succès de la vaccination.(67)

Ces exemples illustrent bien l'intérêt de recommander ou non un vaccin et si oui à quel âge.

De plus ces recommandations peuvent être modifiées au fil des découvertes scientifiques, des modifications épidémiologiques etc.

Par exemple pour le vaccin BCG contre la tuberculose, jusqu'en 2016, il était recommandé de vacciner les nourrissons à risque élevé de tuberculose dès la naissance. Le 10 février 2017 l'HCSP a modifié cette recommandation : « la vaccination par le BCG est recommandée à partir de l'âge d'un mois et préférentiellement au cours du 2ème mois (sauf en Guyane et à Mayotte). Il s'agit d'éviter de vacciner un nourrisson atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère non diagnostiqué »(68)

Autre exemple de modification de recommandation : le vaccin contre les infections invasives à méningocoque C. La recommandation de vaccination contre le méningocoque C a été modifiée en 2017 suite à un avis du HCSP(69). En effet, depuis 2010 une dose unique était recommandée à l'âge de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus, l'objectif étant de mettre en place une immunité de groupe afin de protéger indirectement les nourrissons de

moins d'un an. Cette recommandation reposait notamment sur les expériences des pays voisins comme le Royaume Uni et les Pays Bas. En effet ces deux pays ont prouvé qu'il était possible d'atteindre une couverture vaccinale supérieure à 90%, permettant ainsi d'obtenir une immunité de groupe chez les nourrissons de moins de 12 mois.

En France, entre 2010 (date de mise en place de la recommandation de vaccination) et 2015, le nombre annuel de cas déclarés annuellement d'infection grave à méningocoque a varié entre 426 cas et 583 cas. Les infections étaient dues au séro groupe B dans 64 % des cas de séro groupe connu, puis C (22 %) et enfin Y (9 %) et W (5 %). Le nombre annuel de cas déclarés d'infection méningococcique C a varié entre 82 cas et 145 cas. Dans les 22% d'infections graves à méningocoque C, 77 ont eu lieu chez les nourrissons de moins d'un an, dont 28 cas (36 %) de *purpura fulminans* et 8 cas (10,4 %) de décès. Ainsi les données montrent une augmentation significative du taux de notifications d'infections invasives à méningocoque chez les enfants âgées de moins d'un an en comparaison à l'aire pré vaccination.

Mais les infections invasives à méningocoques suivent des cycles naturels selon l'implantation des souches clonales invasives ; les données épidémiologiques suggèrent qu'en 2010 un nouveau cycle a démarré. Ainsi les données épidémiologiques collectées montrent que la vaccination mise en place en 2010 a eu un impact direct et a entraîné une diminution des infections invasives à méningocoques dans les groupes d'âges ciblées (1 an – 24 ans). En revanche dans les groupes d'âges non ciblés (moins d'1 an, 25 ans et plus) la vaccination n'a pas eu l'effet indirect désiré et n'a pas permis de réduire l'augmentation de l'incidence. Mais l'introduction de la vaccination a peut-être atténué l'ampleur de ce cycle.

De plus l'objectif d'atteindre une immunité de groupe par une obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée chez les 2-24 ans a été un échec. Selon l'HCSP ceci est due à une très mauvaise communication des institutions françaises, à contrario des institutions anglaises qui avaient établi une campagne de vaccination importante permettant en 1 an d'obtenir 90% de couverture vaccinale lors de la mise en place de la vaccination en 1999.

Ainsi il semble impossible d'atteindre une immunité de groupe seulement par ce biais en France.

En conclusion les nouvelles recommandations de vaccination contre le méningocoque C reprennent les anciennes recommandations : vaccination recommandée à 12 mois en une

dose avec rattrapage possible jusqu'à 24 ans. Et il est de plus recommandé de façon transitoire une vaccination des nourrissons à 5 mois contre le méningocoque C avec un rappel à 12 mois « en attendant la mise en place d'une immunité de groupe susceptible de protéger les jeunes nourrissons de moins d'un an, qui sont les plus à risque de contracter une forme grave d'infection méningococcique C » (69).

Ainsi la politique vaccinale tient compte des connaissances médicales et scientifiques, de l'évolution épidémiologique des maladies infectieuses, des recommandations internationales (notamment de l'Organisation mondiale de la santé) et des progrès technologiques en matière de vaccins pour formuler ses recommandations.

B. Vers un élargissement temporaire de l'obligation vaccinal

I. Historique de l'obligation

Jusqu'à présent le calendrier vaccinal faisait coexister des **vaccins obligatoires et des vaccins recommandés**, ce qui entraînait une incompréhension du grand public : des vaccins obligatoires étaient perçus comme protégeant contre des maladies disparues et des vaccins qui étaient aussi ou plus importants n'étaient alors que recommandés. Or la seule explication de cette double appellation « obligatoire » et « recommandé » est historique. En effet la France a opté pour l'obligation vaccinale en 1902 contre la variole, puis contre la diphtérie en 1938, le tétanos en 1940, le BCG en 1950 et contre la poliomyélite en 1964. A partir de cette date tous les nouveaux vaccins n'ont bénéficié que d'une recommandation et non d'une obligation. Les autorités ont jugé que la population était plus instruite que par le passé et qu'elle était capable de juger de la nécessité de se faire vacciner.

II. L'imbroglie du DTP

Seuls les vaccins DTP étaient obligatoires ; or le conditionnement avec seulement ces trois valences vaccinales n'existent plus. Avant il existait un vaccin distribué par Sanofi Pasteur MSD (le vaccin D.T.POLIO MERIEUX®) mais sa fabrication a été suspendue en raison de complications allergiques(70). Depuis les parents voulant vacciner leurs enfants selon la législation en vigueur seulement, se voyaient contraint d'administrer au minimum la valence contre la coqueluche. Des doses délivrées par Sanofi Pasteur de vaccins DT (DTVax®) et des doses de vaccin monovalent Polio (Imovax Polio®) existent mais leur obtention est soumise à

une procédure stricte. En effet ces kits de vaccination sont mis à disposition seulement pour les enfants dont l'administration de la valence coqueluche est contre indiquée. Une nouvelle demande de disposer du vaccin DTP a été adressée en novembre 2015 à la Ministre de la santé ; le 12 février 2016 la demande a été rejetée par la Ministre, le Conseil d'Etat a alors été saisi. Le 8 février 2017 le Conseil d'Etat a annulé la décision de la Ministre et a donné 6 mois à l'Etat pour rendre disponible un vaccin DTP répondant aux obligations vaccinales.

Mettre à disposition dans un délai de 6 mois un vaccin DTP était impossible et non souhaitable :

En effet cette possibilité n'était pas réaliste car le vaccin comprenant seulement les vaccins diphtérie tétanos poliomyélite n'est plus produit dans le monde et aucun pays ne réalise la vaccination avec seulement ce vaccin sans le combiner à d'autres valences vaccinales. Ainsi avec des délais de production d'en moyenne 24 mois, et sans compter les délais de recherche et de mise sur le marché, l'obtention d'un vaccin DTP dans les 6 mois était irréalisable.

De plus, rendre disponible un vaccin seulement DTP aurait influencé la couverture vaccinale contre la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et contre l'hépatite B.

III. Les solutions envisagées

Ainsi il ne restait que deux possibilités pour répondre à la demande du Conseil d'Etat : abandonner l'obligation vaccinale pour tous les vaccins ou étendre l'obligation vaccinale à davantage de vaccins.

1) Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination

Une concertation citoyenne a été lancée par la Ministre des affaires sociales et de la santé en 2016. Le professeur Alain Fischer a été désigné pour présider un comité d'orientation pour organiser cette concertation. Cette concertation a notamment réalisé des enquêtes d'opinion, auditionné des professionnels de santé, patients et associations de patients et a créé deux jurys : un comprenant des professionnels de santé non spécialistes de la vaccination et un jury comptant des citoyens. Un rapport a été remis en novembre 2016 dans lequel deux scénarios ont été étudiés : la levée à court terme de l'obligation vaccinale ou un élargissement temporaire de l'obligation vaccinale avec ensuite la perspective de la levée de l'obligation(71).

Dans le **premier scénario** c'est la suspension de l'obligation vaccinale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite qui a été étudiée. En 2017 seize pays européens n'ont aucune obligation vaccinale chez les nourrissons(72)(72). Il s'agit notamment de la Suède où malgré l'absence totale d'obligation, à 2 ans, 96% des enfants sont à jour des 9 vaccins recommandés. Le Luxembourg est aussi un bon élève avec entre 89 et 99% d'enfants à jour de leur 13 vaccins recommandés(73). Pour le jury des professionnels de santé de la concertation citoyenne lever à court terme l'obligation vaccinale sur le DTP était le scénario privilégié. Mais pour supprimer cette obligation vaccinale, il faut être capable de suivre les conséquences de cette levée : il faut pouvoir mesurer la couverture vaccinale et être capable de récolter des données épidémiologiques sur les maladies à prévention vaccinale de la façon la plus complète possible et la plus rapide possible. En effet il est primordial de savoir si on a une recrudescence des maladies à prévention vaccinale et si la couverture vaccinale baisse rapidement.

De plus plusieurs études ont exploré l'avis des médecins généralistes sur l'obligation vaccinale. En 2015 une étude a été notamment menée auprès de 440 médecins généralistes de la région Provence-Alpes-Côte-D'azur au sujet de l'opinion des médecins généralistes (MG) sur le régime obligatoire ou recommandé des vaccins en population générale. 92% des MG étaient favorable à l'obligation vaccinale. Ils notaient d'autres part que la coexistence de vaccins recommandés et obligatoires étaient sources de difficultés de compréhension pour les patients(74). L'Enquête Nicolle 2006 a étudié les connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux (75). Cette enquête conduite auprès de MG et de pédiatres a montré des chiffres préoccupants : seulement 83,3% des MG et 90,3% des pédiatres insisteraient auprès des familles sur l'importance de continuer à vacciner les enfants si l'obligation vaccinale était suspendue. De plus « 10 à 20% des médecins n'affirment pas qu'ils insisteraient auprès des familles pour la poursuite de la vaccination DTP en cas de suspension de l'obligation vaccinale ». Au regard de ces chiffres on pourrait craindre dans ce scénario une baisse rapide de la couverture vaccinale.

En outre, choisir ce scénario pourrait laisser à penser que les autorités compétentes se désengagent des responsabilités de la vaccination et en cas d'échec, un retour vers l'obligation pourrait avoir des conséquences désastreuses en termes de politique de santé publique.

Le second scénario étudiait un élargissement temporaire de l'obligation vaccinale, avec la perspective de la levée de l'obligation. Pour la concertation citoyenne l'élargissement de l'obligation vaccinale devait concerner les vaccins qui possédaient déjà le statut de vaccin recommandé chez le nourrisson, c'est-à-dire en plus du DTP, les vaccins contre la coqueluche, contre l'hépatite B, contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type B, contre le pneumocoque, contre le méningocoque de type C et les vaccins contenus dans le ROR. En cas d'obligation vaccinale, il serait nécessaire de réévaluer régulièrement et périodiquement la liste des vaccins obligatoires. En effet, en cas d'innovation pharmaceutique et de commercialisation de nouveaux vaccins, il faudrait pouvoir les ajouter ou non à la liste des vaccins obligatoires. De plus il est important d'étudier régulièrement l'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale ; en effet certains vaccins sont disponibles mais ne sont pas recommandés actuellement en France comme la varicelle, le rotavirus ou encore le méningocoque B (à contrario par exemple de l'Italie où la varicelle est obligatoire et où le rotavirus et le méningocoque B sont recommandés) ; en cas de grandes épidémies il serait peut être judicieux de les ajouter transitoirement à la liste des vaccins obligatoires.

La concertation citoyenne a étudié deux possibilités dans ce second scénario : appliquer une obligation vaccinale sans clause d'exemption ou avec clause d'exemption. Il est important de noter que les clauses d'exemptions sont différentes des contre-indications médicales, ces dernière étant très rares et peuvent exister pour un vaccin donné (exemple allergie à l'œuf et vaccin contre la grippe). Appliquer une obligation vaccinale sans clause d'exemption est très difficile à réaliser, à contrôler et à être acceptée par la population. En effet il est difficile de mettre en œuvre une telle mesure.

Réaliser une obligation vaccinale avec clause d'exemption pour des convictions personnelles pourraient cependant avoir des conséquences sur l'immunité collective. C'est pourquoi le comité de concertation citoyenne préconise dans le cas d'application de cette mesure une procédure formalisée où les parents ou tuteurs des enfants s'engageront par écrit à assumer les responsabilités civiles de leur refus (notamment un risque de non admission de l'enfant dans les collectivités).

La solution pourrait être d'exiger une couverture vaccinale à jour pour pouvoir rentrer dans les collectivités. C'est un principe simple, compréhensible du public, facile à appliquer qui permettrait d'améliorer la couverture vaccinale. Mais cette solution possède aussi des limites.

En effet une partie des enfants ne fréquentent les collectivités qu'à partir de 3 ans ou même de 6 ans. Et cette mesure ne tient pas compte des enfants allant chez des nourrices par exemple.

Le comité de concertation citoyenne a conclu qu'il serait préférable d'appliquer une obligation vaccinale pour les 11 valences vaccinales qui sont la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, le pneumocoque, le méningocoque C, la rubéole, les oreillons et la rougeole avec clause d'exemption et d'exiger une couverture vaccinale à jour pour l'entrée en collectivité. Le comité fait ces recommandations à condition que les vaccins soient pris en charge à 100% par l'Assurance maladie, qu'une indemnisation des effets indésirables soit mise en place et que les autorités s'assurent de la disponibilité de ces vaccins obligatoires.

2) Le décret

Le 30 décembre 2017 **la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018** a été votée : L'obligation vaccinale passe de trois à onze vaccins « afin d'obtenir une protection collective contre des maladies évitables par la vaccination et ainsi limiter les risques d'épidémie et diminuer la mortalité infantile »(76). Le 25 janvier le décret n° 2018-42 a été publié précisant les modalités d'application de la loi. Les vaccins concernés par l'extension d'obligation vaccinale sont les vaccins contre la coqueluche, contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, contre le virus de l'hépatite B, contre les infections invasives à pneumocoque, contre le méningocoque de sérogroupe C, contre la rougeole, contre les oreillons et contre la rubéole(77) en plus des trois déjà obligatoires. Tous les enfants nés à compter du 1^{er} janvier 2018 sont concernés par cette obligation dans les conditions d'âge déterminées par décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Haute Autorité de santé. La seule dérogation acceptée est une contre-indication médicale reconnue. L'entrée en collectivités (crèches, écoles, établissements scolaires, garderies, colonies de vacances et autres collectivités d'enfants) est subordonnée à la présentation du carnet de santé ou de tout autre document attestant du respect de l'obligation vaccinale. Les huit vaccins supplémentaires seront vérifiés à partir du 1^{er} juin 2018. Si un ou plusieurs vaccins font défaut, l'enfant sera provisoirement admis dans la collectivité en question, les parents (ou tuteurs) auront alors un délai de 3 mois pour mettre à jour la couverture vaccinale de l'enfant ; à cette

date si l'enfant n'a toujours pas reçu ces vaccins, l'inscription dans la collectivité ne pourra pas être maintenue.

La sanction pénale spécifique au refus de vaccination a été supprimée, mais d'autres sanctions pourraient intervenir dans le cadre de la protection de l'enfance et non plus du Code de la santé publique(78).

IV. Le calendrier vaccinal 2018

Il existe un calendrier vaccinal pour la population générale avec des vaccins obligatoires et des vaccins recommandés mais il ne faut pas oublier qu'il existe aussi beaucoup de situations particulières et de recommandations particulières (patients immunodéprimés, rattrapages pour les personnes ayant oubliées leurs rappels...).

Suite aux modifications votées lors de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, le 30 décembre 2017, un nouveau calendrier vaccinal a été élaboré(79).

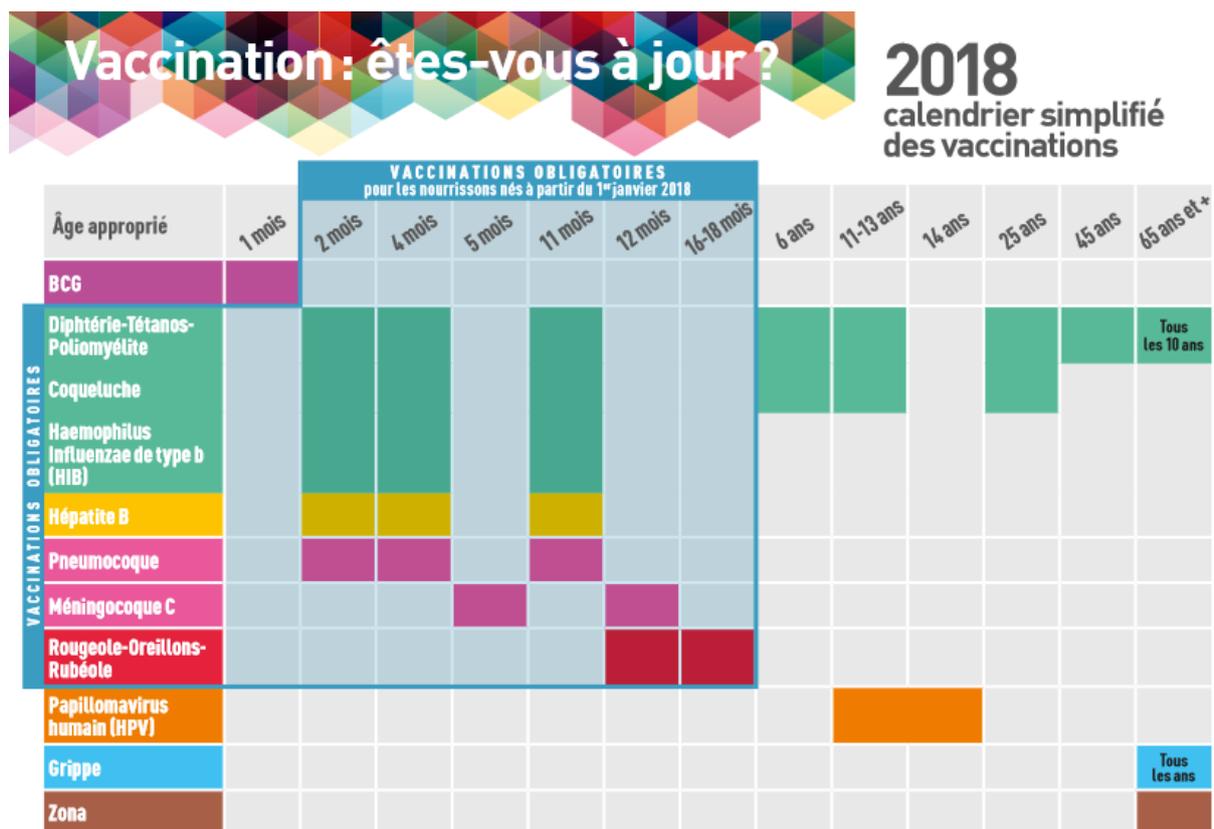


Figure 7 : Calendrier simplifié des vaccinations 2018(79)

La primovaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, *Haemophilus influenzae type B*, l'hépatite B et le pneumocoque s'effectue sous la forme du « schéma 2 + 1 » : deux injections à l'âge de 2 et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Jusqu'à maintenant il existait trois vaccins obligatoires, les autres vaccins étaient seulement recommandés :

La primovaccination contre la diphtérie est obligatoire depuis 1938, celle contre le tétanos depuis 1940. Ces obligations sont stipulées dans l'article L3111-2 du code de la santé publique, qui précise également que « *la justification doit être fournie lors de l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants* ». Quant au décret d'application R3111-2, il précise que ces vaccinations doivent être réalisées avant l'âge de 18 mois.

La primovaccination contre la poliomyélite est obligatoire depuis 1964. Cette obligation est stipulée dans l'article L3111-3 du code de la santé publique. Le décret d'application R3111-3 précise que cette vaccination doit être réalisée avant l'âge de 18 mois. Les rappels sont obligatoires jusqu'à l'âge de 13 ans.

Depuis le 1^{er} janvier 2018, une extension de l'obligation a été promulguée par le décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018(76). Huit autres valences jusque-là recommandées chez les moins de 2 ans ont été rajoutées aux trois valences déjà obligatoires. Cette obligation s'applique seulement aux enfants nés après le 1^{er} janvier 2018, la réforme n'est pas rétroactive. Les vaccins concernés par l'extension d'obligation vaccinale sont la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, le pneumocoque (avec pour chacun deux injections à 2 et 4 mois puis un rappel à 11 mois), les infections invasives à méningocoques de type C (avec une injection à 5 mois et un rappel à 12 mois) et le ROR (Rubéole – Oreillons – Rougeole avec deux injections à 12 et 16 mois). Les rappels de la coqueluche, la diphtérie et du tétanos à 6 et 11-13 ans sont recommandés mais restent non obligatoires(80).

La vaccination contre le méningocoque C s'effectue donc dorénavant en une dose à 5 mois avec un rappel à 12 mois. Le rattrapage est possible jusqu'à 24 ans.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) s'effectue en deux doses : une dose reçue à l'âge de 12 mois et une seconde doit être administrée entre 16 et 18 mois. La co-administration avec le vaccin contre le méningocoque C à l'âge de 12 mois est possible.

Les rappels contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTP) s'effectuent à 6 ans, entre 11 et 13 ans, à 25 ans, à 45 ans, à 65 ans puis tous les 10 ans. Après le rappel de 6 ans, on utilise des doses réduites d'anatoxine diphtérique.

Les rappels contre la coqueluche sont réalisés à l'âge de 6 ans, entre 11 et 13 ans et à 25 ans. Après le rappel de 6 ans on utilise des doses réduites d'antigènes coquelucheux acellulaires.

Entre 11 et 14 ans, le vaccin contre le papillomavirus est recommandé chez les jeunes filles en deux doses. Et la vaccination contre les papillomavirus humains est dorénavant proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans.

A partir de 65 ans la vaccination annuelle contre la grippe, et entre 65 et 74 ans la vaccination contre le zona sont conseillées.

Il est à noter que le vaccin contre la tuberculose BCG est recommandé seulement pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose dans leur entourage ou dans leur environnement.

En conclusion, il convient de noter que la modification la plus importante de ce nouveau calendrier vaccinale est la mise en œuvre de l'obligation vaccinale, mesure marquante des changements de la politique vaccinale en 2018.

Chapitre 02 - La couverture vaccinale en France

La couverture vaccinale correspond au rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées dans une population donnée à un moment donné et le nombre total de personnes qui auraient dû être vaccinées dans cette même population.

Certains vaccins nécessitent plusieurs injections et des rappels, on parle alors de couverture vaccinale « 1 dose », « 2 doses », « 3 doses », « rappel ». Par exemple la couverture vaccinale

pour une dose de vaccin diphtérie – tétanos – poliomyélite – coqueluche (DTPCa) à 5 mois correspond à la proportion d'enfants de 5 mois en France ayant reçue au moins une dose de DTPCa.

C'est l'agence nationale de santé publique (Santé publique France anciennement InVS) qui est chargée de collecter les données épidémiologiques vis-à-vis de la vaccination afin de pouvoir estimer la couverture vaccinale en France. Des activités de surveillance des maladies à prévention vaccinale sont notamment réalisées afin d'évaluer l'impact épidémiologique de la politique vaccinale(81). De plus certaines maladies à prévention vaccinale (la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, les infections invasives à méningocoques C, la rougeole, l'hépatite B et la tuberculose) sont des maladies à déclaration obligatoire, ainsi l'alerte et la surveillance se font plus facilement si un cas est déclaré. C'est le moyen de surveillance principale pour la tuberculose et pour les infections invasives à méningocoques C. La surveillance de la coqueluche se fait principalement grâce à un réseau d'hôpitaux sentinelles. Des réseaux de laboratoires sentinelles existent pour le suivi de l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et des infections à pneumocoque. Pour les oreillons c'est un réseau de médecin sentinelles qui existe.

De plus l'agence nationale de santé publique possède en région des CIREs (cellules interrégionales d'épidémiologies) qui récoltent et analysent les données pour chaque maladie à prévention vaccinale toutes les semaines(82).

L'objectif est d'atteindre une couverture vaccinale de 95% aux âges concernés pour l'ensemble des maladies à prévention vaccinale (excepté pour la grippe où l'objectif est de 75%).

A. La couverture vaccinale de la population générale

1. La couverture vaccinale des nourrissons

Les données sur la couverture vaccinale des enfants de 2 ans sont obtenues à l'aide des certificats de santé du 24^{ème} mois. Les résultats de la politique vaccinale jusqu'à aujourd'hui sont contrastés. En effet le taux de couverture vaccinale n'est pas le même pour les différents vaccins du calendrier vaccinal.

Les couvertures vaccinales contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et le pneumocoque sont élevées :

A deux ans l'objectif des 95% de couverture vaccinale est atteint pour les trois doses de vaccins obligatoires (DTP) avec un taux étant aux alentours de 98,5% depuis plusieurs années(83). En revanche bien que élevé le taux de 95% de couverture vaccinale n'est pas atteint pour les trois doses de DTP + le rappel ; en effet il était de 91,3% en 2010 et 2011 et de 91 % en 2012(84). Il en est de même pour les trois injections et le rappel de la coqueluche et des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (environ 91% pour la coqueluche et 88,5% pour Hib)(84).

L'immunisation pour le pneumocoque nécessite 3 injections. A 24 mois la couverture vaccinale des 3 doses de pneumocoque est aux environs de 88,8%.

On observe ainsi une forte couverture vaccinale pour les vaccins obligatoires (DTP) ainsi qu'un taux élevé (bien qu'insuffisant) pour les vaccins contenus avec les vaccins obligatoires dans les présentations de pentavalents et hexavalents. Il n'existe cependant pas de moyen de déterminer ce que serait le taux de couverture vaccinale pour ces maladies si le DTP n'était pas obligatoire.

La couverture vaccinale contre l'hépatite B et la rougeole progresse mais le taux reste encore très insuffisant :

La couverture contre l'hépatite B en 3 injections était jusqu'en 2007 en dessous de la barre des 45% pour les enfants de 24 mois, depuis 2008 on observe une augmentation (date de l'admission au remboursement dans le vaccin hexavalent) et en 2015 le taux de couverture était de 88,1%(85).

L'immunisation contre le ROR à une dose pour les enfants de 2 ans était de 90,5% en 2012, et pour deux doses il était de 72% à la même année. En 2015 pour une dose le taux de couverture contre le ROR n'avait pas changé (90,5%) mais pour deux doses le taux avait augmenté jusqu'à 78,8%(86).

La vaccination contre le méningocoque C est en très forte augmentation :

Pour le méningocoque C qui était jusqu'alors recommandé en une seule injection, le taux était de 48% en 2011 à 24 mois. En 2016 il est passé à 70,9% toujours pour une seule dose(87).

II. La couverture vaccinale des enfants

Les objectifs de couverture vaccinale contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et pour la première dose de ROR sont atteints :

A 6 ans la couverture vaccinale contre le DTP et la coqueluche reste très bonne (respectivement 95,8% et 95,1%) selon des enquêtes nationales de santé menées en 2012-2013 auprès des élèves scolarisés en grande section de maternelle et traitées par l'InVS(83). Il en va de même pour la première dose de ROR avec une couverture vaccinale de 96,4%.

La couverture vaccinale contre le pneumocoque et la seconde dose de ROR est élevée mais inférieure aux recommandations :

La couverture vaccinale à 6 ans contre le pneumocoque 3 doses est de 83,3% et contre le ROR 2 doses est de 83,2%, elles sont hautes mais néanmoins insuffisantes.

Une protection contre l'hépatite B et le méningocoque C bien en deçà des objectifs :

L'enquête 2012-2013 a révélé une couverture vaccinale chez les enfants de 6 ans contre l'hépatite B de 50,9%(85), bien qu'on observe une augmentation par rapport à l'enquête précédente de 2005-2006 où le taux observé était de 37,8%, le taux de protection est très faible et bien en dessous des 95% d'objectif. Pour les infections invasives à méningocoque C, une enquête a été menée en 2014-2015 : le taux de couverture vaccinale a été évalué à 43,8%(87).

III. La couverture vaccinale des adolescents

Une couverture faible sur l'ensemble des vaccins recommandés :

La couverture vaccinale des adolescents est faible en France. En effet selon enquête nationale de santé réalisée en 2008-2009 auprès des élèves scolarisés en classe de 3^{ème} le taux de vaccination contre le DTP était de 84%, contre la coqueluche de 70%, contre les deux doses de ROR de 83,9%, contre l'hépatite B de 43,1%. Ce sont des taux assez faibles, en particulier pour l'hépatite B. En revanche le taux de couverture vaccinale pour seulement une dose de ROR était assez élevé (95,5%).

De plus la vaccination contre le *Papillomavirus* reste très faible. En effet seules 17 % des jeunes filles de 15 ans avaient reçu trois doses du vaccin anti-HPV en 2014. Alors qu'en 2009, (un an après la recommandation de vaccination contre le HPV), 26 % des jeunes filles de la même classe d'âge étaient vaccinées(88).

La couverture contre le méningocoque C reste elle aussi très faible. Au 31 décembre 2016, seuls 25,5% des 15-19 ans étaient vaccinés et le taux est encore plus faible chez les 20-25 ans avec une couverture vaccinale de 10,1% à la même date(87).

IV. La couverture vaccinale des adultes et des personnes âgées

Une couverture faible contre les rappels du dTP et une nouvelle diminution de la couverture antigrippale :

Chez les adultes, les rappels contre le dTP ne sont pas à jour. En effet en 2012 seuls 41,9% des personnes âgées de plus de 16 ans avaient eu un rappel depuis moins de 15 ans contre la poliomyélite et 36,1% un rappel depuis moins de 10 ans. Il en va de même pour le tétanos avec 71,2% qui possédaient un rappel de moins de 15 ans et 62,3% un rappel de moins de 10 ans et pour la diphtérie 33,7% pour le rappel de moins de 15 ans et 29,1% pour le rappel de moins de 10 ans(83).

Concernant les personnes âgées de 65 ans et plus, seules 44% étaient à jour en 2011 du rappel décennal dTP.

S'agissant de la vaccination contre la grippe, la couverture est aux alentours de 50% depuis plusieurs années chez les personnes de 65 ans et plus (au lieu de 63,9% au cours de la saison grippale 2009-2010)(89). Lors de l'hiver 2015-2016 la couverture était de 50,8% chez les plus de 65 ans et en 2016-2017 le taux est descendu à 49,8%. On est loin de l'objectif de 75% de couverture vaccinale chez les 65 ans et plus.

On observe une même baisse de la couverture vaccinale chez les moins de 65 ans : 39,1% en 2015-2016 et 47,2% en 2009-2010.

V. Contexte infectieux

Grâce à l'introduction de la vaccination, certaines maladies ont été éradiquées du territoire Français, mais la faible couverture vaccinale fait resurgir d'autres maladies à prévention vaccinale que l'on espérait voir disparaître prochainement. Ainsi des maladies évitables ont été contractées et des décès auraient pu être empêchés.

1) La poliomyélite

Le dernier cas de poliomyélite autochtone a été déclaré en 1989 et le dernier cas importé a été signalé en 1995, tous deux concernaient des adultes(90). Une surveillance et une vigilance

restent nécessaires en raison de la persistance de foyers endémiques dans plusieurs régions du monde.

2) Le tétanos

Le nombre de cas annuels de tétanos est faible en France : moins de 20 cas déclarés chaque année ces 12 dernières années, soit une incidence annuelle moyenne de 0,13 cas/million d'habitants(91). Cependant cette infection demeure grave, on décompte 25 à 30% de décès. De plus au cours de 12 dernières années, 4 cas ont été déclarés chez des enfants de 3 à 13 ans qui n'avaient pas été vaccinés bien que nés en France où la primo-vaccination est obligatoire. La vaccination est pourtant très efficace, mais est seulement individuelle. En effet le tétanos n'est pas une maladie transmissible d'Homme à Homme. Une couverture vaccinale élevée ne protège pas individuellement. « En moyenne l'InVS évalue sur cette période que 15 cas et 4 décès annuels auraient pu être évités si les personnes avaient bénéficié d'une vaccination respectant les modalités prévues par le calendrier vaccinal »(82).

3) La diphtérie

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire. Pendant près de 10 ans aucun cas n'a été notifié en France. Entre 2004 et 2014, 16 cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* ont été déclarés. Parmi ces 16 cas, on dénombre 9 cas autochtones (dont 8 à Mayotte, le dernier ayant été signalé en 2014) et 7 cas importés(92).

De plus, 30 cas autochtones de diphtérie à *C. ulcerans* ont été signalés en France depuis 2004, sachant que *C. ulcerans* est une zoonose où la transmission interhumaine n'a pas été prouvée.

4) La coqueluche

Une étude a été réalisée à partir de données épidémiologiques sur le nombre de cas, d'hospitalisations ou de décès qui sont survenus et qui auraient pu être évités si la couverture vaccinale avait été correctement atteinte(93).

Pour la coqueluche l'analyse a été réalisée à partir du réseau de surveillance de la coqueluche Renacoq. Deux populations ont été différenciées : les nourrissons de 3 mois et plus qui peuvent bénéficier de la vaccination et ainsi être protégés et les nourrissons de moins de 3 mois qui ne peuvent être protégés que si l'entourage est vacciné (théorie du cocooning). Il a été considéré comme évitable les cas de coqueluche survenant chez des enfants de 3 mois ou

plus insuffisamment vaccinés pour leur âge et les cas survenant chez les nourrissons de moins de 3 mois où l'entourage était insuffisamment vacciné.

Ainsi entre 2004 et 2012, l'hypothèse pour les enfants de moins de 3 mois, serait que 429 cas (hypothèse basse) ou 617 (hypothèse haute) auraient pu être évités, soit en moyenne 48 (hypothèse basse) ou 69 (hypothèse haute) cas par an. « Ceci correspond à entre 10 et 15 décès de nourrissons de moins de 3 mois sur l'ensemble de la période »

Pour les nourrissons de 3 mois et plus, entre 1996 et 2012, sur les 1560 cas survenus, 1050 auraient pu être évités, dont 8 décès, si les enfants avaient été à jour de leur calendrier vaccinal.

5) Les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Le vaccin permet de prévenir des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b. Ainsi toute infection invasive chez une personne mal ou non vaccinée aurait pu être évitée avec une couverture vaccinale à jour. Entre 1999 et 2014, 43 infections invasives dont 37 méningites ont été notifiées chez des nourrissons mal ou non vaccinés.

6) L'hépatite B

L'étude de Daniel LEVY-BRUHL s'est basé sur la déclaration obligatoire de l'hépatite B pour estimer le nombre de cas évitables par la vaccination(93).

En prenant en compte la sous déclaration, le nombre d'hépatites aiguës survenues entre 2006 et 2013 chez des personnes possédant une indication à la vaccination contre l'hépatite B et ayant reçues moins de 2 doses de vaccins serait compris entre 2300 et 2700. On estime entre 2070 et 2445 cas qui auraient pu être évités si les sujets avaient été vaccinés.

7) Les infections invasives à pneumocoque

Jusqu'en 2008-2009 la vaccination se réalisait grâce au vaccin 7-valent ; depuis 2010 seul le vaccin 13-valent est utilisé. Ainsi entre la période des années du vaccin 7-valent (2008-2009) et 2016 l'incidence des infections invasives à pneumocoque a diminué dans tous les groupes d'âges(94).

8) Les infections invasives à méningocoque C

Le Haut Conseil de la santé publique a publié un avis décembre 2016 sur la vaccination antiméningococcique C(69). Dans ce rapport est étudié l'impact de l'insuffisance de la

vaccination. Santé publique France a estimé le nombre de cas qui seraient survenus entre 2011 et 2013 en l'absence de vaccination et le nombre de cas non évités en raison d'une mauvaise couverture vaccinale à cette même période. Le nombre de cas d'infections invasives à méningocoques C réellement déclarés entre 2011 et 2013 est de 329 cas. Le nombre de cas qui seraient survenus en l'absence de vaccination est estimé entre 457 et 586 selon les hypothèses. Et le nombre de cas non évités en raison d'une couverture vaccinale insuffisante est estimé entre 96 et 306 soit entre 32 et 102 cas par an. Ainsi les niveaux de couverture vaccinale insuffisants sont à l'origine selon les estimations de 32 à 102 cas par an entre 2011 et 2013, ce qui correspond à une estimation de 11 à 45 décès évitables sur l'ensemble de ces trois années.

9) La rougeole

La rougeole est une maladie hautement contagieuse, la seule prévention existante est la vaccination. En 1998, l'Europe s'est fixée comme objectif d'éliminer la rougeole en 2010 Avec le recul l'objectif est loin d'être atteint. En effet à partir de 2008 une épidémie de rougeole est venue contaminer la France. De 40 cas déclarés en 2006 et 44 en 2007(95), on est passé à 23 600 cas entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2016 (soit en 9 ans) et dont près de 15 000 cas pour la seule année de 2011(96). Il faut noter que la rougeole n'est pas une maladie anodine ; depuis 2008, 1500 cas de pneumopathie grave ont été déclarés suite à la rougeole, 34 complications neurologiques dont 31 encéphalites, 1 myélite, 2 Guillain-Barré et 10 décès ont été constatés. De plus ces chiffres représentent une estimation minimale, en effet la sous-notification n'a pas été prise en compte. En 2016 seulement 79 cas de rougeole ont été déclarés, mais du 1^{er} janvier au 31 décembre 2017, 519 cas ont été déclarés, preuve que l'épidémie persiste et que de nouveaux foyers se forment. Sur cette année 2017, 4 encéphalites et 38 pneumopathies graves nécessitant une hospitalisation ont été comptabilisés dont un décès. Les foyers épidémiques actuels sont situés en Nouvelle Aquitaine, Occitanie et Lorraine(97).

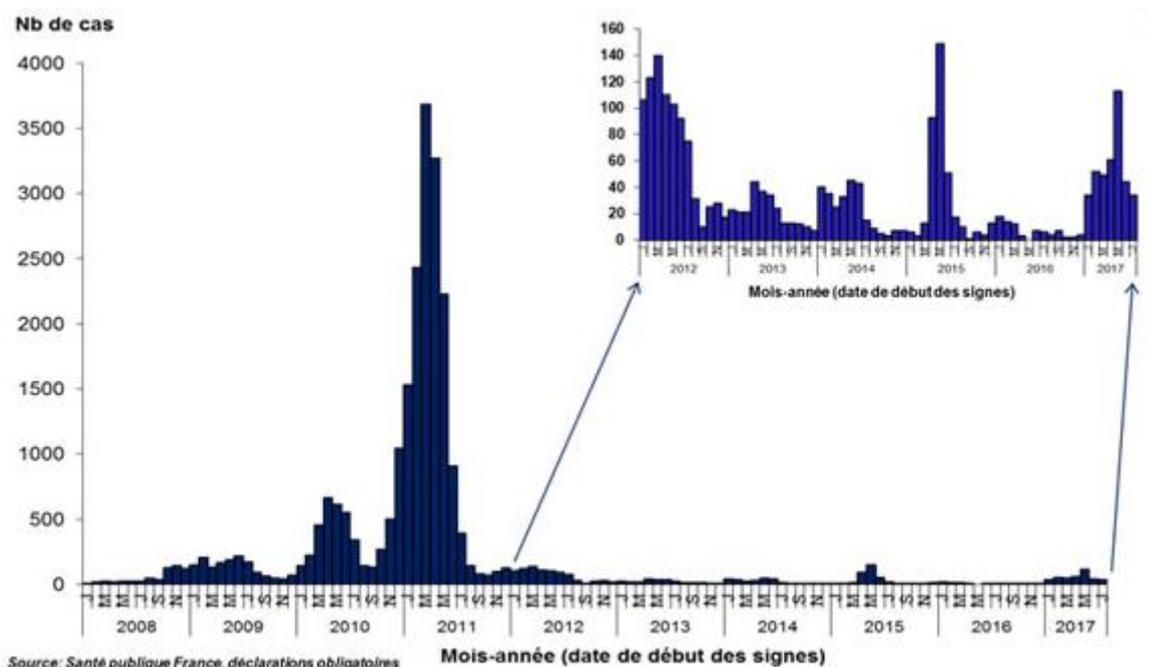


Figure 8 : Cas de rougeole déclarés par la déclaration obligatoire, par mois en France entre janvier 2008 et mai 2016 (96)

Entre 2008 et 2014, sur les 23 600 cas déclarés 82% étaient des cas de la population ciblée par la vaccination et 18% auraient dû bénéficier d'une protection grâce à l'immunité de groupe. En prenant en compte la sous déclaration, on peut ainsi estimer à 43 000 le nombre de cas de rougeole survenus depuis 2008 qui aurait pu être évités par la vaccination(93). En effet sachant que le R_0 de la rougeole est de 17 à 20 personnes, il est nécessaire d'avoir une immunisation de 94 à 95% de la population. Or la couverture vaccinale chez les enfants de 24 mois pour deux doses de ROR est de 78,8%.

10) La rubéole

La rubéole est maladie bénigne, dans 50% des cas asymptomatique. Mais l'infection pendant la grossesse peut être responsable de rubéole congénitale et de mort fœtale. Sachant que le vaccin protège efficacement contre la rubéole, tous les cas d'infections rubéoleuses maternelles auraient pu être évités si les mères avaient une couverture vaccinale à jour au moment de la conception. Entre 2004 et 2013, 58 infections rubéoleuses maternelles certaines ou probables ont été déclarées chez des femmes nées en France, 20 infections congénitales dont 6 rubéoles malformatives (5 naissances et 1 IMG) qui auraient été évitées si la couverture vaccinale avait été à jour(93).

11) Les oreillons

Avant la présence du vaccin en France, le nombre de cas annuels d'oreillons était évalué à plusieurs centaines de milliers. En 1986 le vaccin a été introduit dans le calendrier vaccinal français. A cette époque l'incidence était estimée à 859 cas pour 100 000 habitants et elle est passée en 2011 selon une estimation à 9 pour 100 000 habitants(98). Il est de plus difficile d'évaluer le nombre de cas évitables par une vaccination à jour en raison de l'absence de données fiables d'incidence.

12) La grippe

La vaccination antigrippale est recommandée pour la population générale pour toute personne de plus de 65 ans. L'objectif de couverture vaccinale chez cette population est de 75% ; or entre janvier 2000 et novembre 2010 la couverture vaccinale était comprise entre 60 et 63%. Ainsi il a été estimé à cette période que 3280 décès supplémentaire auraient pu être évités chez les 65-79 ans et que 350 décès auraient pu être évités chez les plus de 80 ans, soit en moyenne 328 et 35 décès par an pour les classes d'âges respectivement de 65-79 ans et 80 ans et plus(93).

Ainsi on observe en France la survenue de formes sévères de maladies évitables par la vaccination. Cette incidence est liée à la mauvaise couverture vaccinale. La grippe est l'une des maladies à prévention vaccinale qui fait le plus grand nombre de décès évitables (environ 350 morts/an). Des hépatites fulminantes à VHB sont déclarées chez des personnes non vaccinées bien que couverts par les indications vaccinales. On déplore chaque année 5 à 20 décès dus à la coqueluche ou à des infections invasives bactériennes survenant chez des enfants non vaccinés. C'est notamment le cas du méningocoque C où la couverture vaccinale est tellement faible que les nourrissons ne peuvent pas bénéficier d'une immunité de groupe.

Il faut noter que suite à l'obligation vaccinale ces couvertures vaccinales sont susceptibles d'évoluer.

B. La couverture vaccinale des professionnels de santé

De par leur profession les professionnels de santé possèdent des recommandations et des obligations vaccinales particulières. En effet ils ont une probabilité plus importante d'être exposés à certains agents pathogènes que la population générale. De plus par leur proximité

avec des individus malades, il est important qu'ils possèdent une bonne couverture vaccinale afin de protéger ces sujets fragilisés.

Actuellement pour les étudiants des professions médicales et paramédicales et les professionnels exposés des établissements de prévention, de soin ou hébergeant des personnes âgées (y compris les ambulanciers) seuls les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite B et le vaccin antituberculeux BCG sont obligatoires. En plus de ces vaccins, pour les personnels des laboratoires d'analyses médicales, le vaccin contre la typhoïde est obligatoire. Pour les thanatopracteurs, seuls l'hépatite B est obligatoire(99).

Il est difficile d'évaluer la couverture vaccinale de ces professionnels de santé. En effet peu de données sont disponibles car elles sont le plus souvent fragmentaires et locales. En 2009 une enquête nationale a été menée pour évaluer la couverture vaccinale des professionnels de santé exerçant dans les établissements de soins privés et publics.

Dans le tableau ci-dessous sont répertoriés les principaux résultats. L'enquête a montré que les professionnels ignoraient le plus souvent leur statut vaccinal pour les vaccins recommandés, ils pensaient même le plus souvent à tort être à jour.

La couverture vaccinale pour le BCG est relativement bonne ainsi que pour le dTP. Mais on observe quand même que 15% des soignants ne sont pas à jour de leur rappel décennal. Pour l'hépatite B le taux de couverture vaccinal est correct. Pour les personnes n'étant pas à jour, on observe une vaccination incomplète plutôt que pas de vaccination du tout.

En revanche la couverture vaccinale pour les vaccins recommandés est faible. Par exemple le taux total de vaccination contre la grippe est seulement de 25,6%(100). La dernière étude en date est de 2010-2011 où on observe un taux de couverture encore très faible de 27,6%(89). Ainsi il serait judicieux de promouvoir les vaccins recommandés en milieu professionnel.

Tableau 2 : Couvertures vaccinales déclarées ou confirmées(100)

	Médecins		Infirmières		Sages-femmes		Aides-soignantes		Total	
	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)
Hépatite B complète (3-4 doses confirmées)	44	76,8 (45,6-92,9)	83	90,9 (80,6-96,1)	48	77,7 (68,6-84,6)	83	95,9 (89,4-98,5)	258	91,7 (87,7-94,4)
A jour du dernier rappel dTP confirmé	62	86,0 (63,4-95,6)	96	93,9 (71,1-99,0)	54	99,7 (96,8-99,0)	93	99,0 (99,3-99,8)	305	95,5 (81,7-99,0)
Vaccination BCG déclarée	160	76,8 (58,4-88,6)	107	94,8 (80,2-98,8)	56	99,6 (95,9-99,9)	100	99,7 (97,2-99,9)	423	94,9 (89,5-97,6)
Rappel confirmé coqueluche à l'occasion du dTP	19	24,7 (10,8-47,0)	18	8,4 (3,3-19,6)	27	43,8 (34,8-53,2)	17	11,8 (5,0-25,1)	82	11,4 (6,1-20,2)
Rougeole 1 dose déclarée	37	67,0 (30,8-90,3)	27	42,0 (20,7-66,8)	14	92,7 (55,9-99,2)	21	55,0 (32,1-75,9)	99	49,7 (30,8-68,8)
Varicelle 1 dose déclarée	3	11,5 (3,2-33,7)	6	36,7 (7,8-80,0)	1	85,2 (34,2-98,4)	4	23,4 (7,0-55,3)	14	29,9 (16,8-47,4)
Grippe 2008-09 déclarée	94	55,0 (38,3-70,6)	27	24,4 (7,7-55,3)	15	22,6 (18,6-27,0)	22	19,5 (13,2-27,7)	158	25,6 (14,7-40,6)

A l'automne 2016, le HCSP a publié un avis sur les obligations vaccinales des professionnels de santé. Cet avis fait suite à la Loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. En effet il est stipulé que « *Une personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant ou exposant les personnes dont elle est chargée à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la grippe* » ; le caractère altruiste rentre donc en compte.

Dans cet avis le HCSP préconise une obligation de vaccination contre l'hépatite B et une recommandation forte de vaccination contre la diphtérie et la poliomyélite pour les pharmaciens d'officine, ainsi que la suppression de l'obligation vaccinale contre le tétanos.

Le HCSP recommande aussi la levée de l'obligation vaccinale pour le BCG ainsi que de rendre la vaccination obligatoire contre la coqueluche, la rougeole et la varicelle en raison du risque élevé d'exposition et de transmission aux patients(101).

Pour le moment aucune modification d'obligation ou de recommandations n'a été votée pour les professionnels de santé, mais le sujet reste d'actualité: faut-il rendre obligatoire le vaccin contre la grippe au vue des faibles taux de couverture vaccinale observés ?

Chapitre 03 - La crise de confiance dans la vaccination

Depuis plusieurs années, un climat de défiance s'est installé progressivement en France. Les scandales liés à l'industrie pharmaceutique ont laissé des traces. Il s'agit des affaires du sang contaminé, du médiateur, en passant par les pilules de troisième génération. Tous ces épisodes ont été largement médiatisés, traumatisant la population et installant une méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique.

Des prétendus effets indésirables, des revendications du choix individuel plutôt que l'obligation, des croyances, nombreuses sont les idées reçues sur la vaccination qui expliquent cette défiance vis-à-vis de l'acte vaccinal.

A. Les effets indésirables prétendus

1. Le vaccin contre la grippe et le syndrome de Guillain Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) se caractérise par une attaque d'une partie du système nerveux périphérique par le système immunitaire du patient. « Le syndrome peut atteindre les nerfs qui commandent les mouvements musculaires, ainsi que ceux qui transmettent les sensations douloureuses, thermiques et tactiles. Il peut ainsi entraîner une faiblesse musculaire et la perte de sensation dans les jambes et/ou les bras » d'après l'OMS(102). Cette activation du système immunitaire est provoquée après une infection virale ou bactérienne. Dans la majorité des cas (80-85 %), les personnes atteintes récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois, mais 5 % des patients ont des séquelles lourdes et définitives. Le taux de mortalité est de 3 à 5%.

En 1976, aux Etats-Unis, pour la première fois, fut évoqué une association entre la vaccination antigrippale et la survenue d'un SGB lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New Jersey/H1N1.

Cependant, les expertises réalisées postérieurement n'ont pas établi de façon certaine ce lien. Depuis de nombreuses études portant sur l'association entre la vaccination antigrippale saisonnière et le SGB ont été menées, la plupart d'entre elles n'ont pas montré d'association. Seule une étude conduite aux Etats-Unis sur deux périodes de grippe saisonnière a mis en évidence un risque très faible d'environ un cas pour 1 million de vaccinés.

En revanche des études ont été conduites afin de déterminer la fréquence d'apparition du SGC de base (10 à 20 cas pour 1 000 000 personnes et par an), la fréquence de cas

supplémentaires attribuables au vaccin H1N1 (+1 à +6) et la fréquence des cas supplémentaires attribuables à la grippe (+40 à +70)(14).

Le rapprochement entre l'ensemble de ces données suggère que le risque avéré de SGB découlant de la grippe est très supérieur au risque incertain de survenue d'un tel syndrome du fait de la vaccination(103).

II. Le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques

Dans les années 90, une controverse, spécifique à la France a eu lieu autour du vaccin contre l'hépatite B(14). Dès 1991 l'OMS recommanda la vaccination contre l'hépatite B. Lancée en 1994, la campagne de vaccination française devait cibler à l'origine les nourrissons et enfants (âgés de 10-11 ans). Mais cette campagne connut un grand succès au-delà des attentes et s'étendit aux adolescents et jeunes adultes. Dès 1996 des premiers cas de SEP attribués à la vaccination furent déclarés. L'Agence du médicament, deux ans plus tard demanda des études scientifiques à ce sujet. Dans le même temps la suspension de la vaccination pour les adolescents fut décidée tout en maintenant la vaccination chez le nourrisson.

Dès les années 2000 des indemnisations furent réclamées.

On remarque ainsi qu'une modification du public cible a eu lieu lors de cette campagne de vaccination car aucun système de surveillance n'existait à l'époque pour déterminer si la campagne se déroulait comme prévue initialement, en destination des enfants et nourrissons. En 2014, le professeur Bégaud rappela : « ce n'est que trois ans plus tard que l'on a noté que sur les 90 millions de doses utilisées, les deux tiers avaient été utilisés pour des adultes, et non pour des nourrissons et des enfants ». Et « de fausses statistiques ont été données, par exemple sur le nombre de cancers du foie provoqués par le VHB »(104) pour amener les gens à se faire vacciner et à vacciner leurs enfants.

De plus les différentes études menées jusqu'à aujourd'hui établissent un consensus sur l'absence de causalité entre vaccin contre l'hépatite B et SEP.

D'autre part, dans les autres pays européens, où l'âge a été respecté, il n'y a pas eu de vaccination massive d'adultes. Les SEP survenant habituellement entre 20 et 40 ans, il y eut peu de notification de SEP en lien avec cette vaccination.

Cette affaire a eu un impact sur la couverture vaccinale des nourrissons en France ; en effet jusqu'en 2004 la couverture vaccinale était inférieure à 30% pour les nourrissons de 24 mois(85).

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

De plus le fait qu'il n'existe pas de preuve scientifique ne doit pas complètement fermer la porte à une possible indemnisation d'un plaignant ; c'est dans ce sens que la Cour de justice de l'Union européenne le 23 juin 2017 a donné raison au plaignant et donc ne reconnaît en aucun cas un lien de causalité scientifique entre vaccin et SEP(105).

III. Le vaccin ROR et l'autisme

Tout commença en 1998 par la publication par Andrew Wakefield, un ancien chirurgien anglais, d'un article fracassant dans l'une des plus grandes revues médicales anglaises, *The Lancet*. Il décrivit dans cet article une forme d'entérocolite avec autisme chez l'enfant, qu'il relia à la vaccination ROR (Rougeole-Oreillons-Rubéole). Dans cette publication le médecin se basait sur l'observation de seulement douze patients, sans groupe contrôle et affirmait une causalité entre la vaccination et l'autisme. Aucune étude réalisée ultérieurement par d'autres médecins et chercheurs ne vint corroborer ces résultats obtenus par Andrew Wakefield.

C'est grâce au travail d'investigation d'un journaliste (Brian Deer) que fut mis en lumière en 2010 de nombreuses erreurs et anomalies concernant l'article publiée en 1998 par la revue *The Lancet* : un groupe d'avocat anti-vaccination aurait financé l'étude. Il fut aussi démontré un an plus tard que Wakefield voulait lancer une entreprise anti-vaccination commercialisant un prétendu test qui aurait permis de détecter l'entérocolite autiste.

En 2010 le BMC (British Medical Council, équivalent de l'Ordre des Médecins en Angleterre) radia Andrew Wakefield et le reconnut coupable de mise en danger de patients et de violation de l'éthique médicale.

Il fallut dix ans pour prouver l'absurdité de cet article et ces dix années eurent un désastreux impact sur la couverture vaccinale. Encore aujourd'hui, huit ans après le travail du journaliste Brian Deer, nombreuses sont les personnes doutant du vaccin ROR, ce qui explique la très mauvaise protection vaccinale et les épidémies de rougeole observées depuis quelques années(106,107).

IV. Les sels d'aluminium et les myofasciites à macrophages

Les sels d'aluminium sont utilisés comme adjuvants. Ce sont d'ailleurs eux les plus anciens (dès 1920) et les plus utilisés. On les retrouve le plus souvent sous forme d'hydroxyde, de phosphate d'aluminium, de phosphate double aluminium et potassium.

La myofasciite à macrophages se caractérise par un infiltrat de macrophages contenant des cristaux d'hydroxyde d'aluminium au niveau musculaire, entraînant des lésions. Elle a été décrite pour la première fois en 1998, dans la revue *The Lancet*. Elle peut apparaître après administration d'un vaccin possédant de l'aluminium comme adjuvant (au niveau de l'injection de ce dernier). Ces lésions peuvent perdurer jusqu'à 8 ans après l'injection.

En outre, d'autres symptômes, principalement neurologiques avec asthénie, troubles neuromusculaires et perturbations cognitives ont été décrits. La myofasciite concerne préférentiellement l'adulte même si quelques cas ont été observés chez de jeunes enfants.

La causalité entre la vaccination et cette accumulation d'aluminium entraînant des lésions histologiques est reconnue par tous. Elle fut notamment reconnue en 2004 par le conseil scientifique de l'Agence Française du médicament.

En revanche la corrélation (et éventuellement le lien de causalité) entre les lésions histologiques et les manifestations neurologiques n'a pas été à ce jour prouvée(14).

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

L'HCSP a réalisé, à la demande de la Direction générale de la santé, une revue critique de la littérature sur l'aluminium dans les vaccins et une analyse bénéfices/risques de l'aluminium comme adjuvant dans les vaccins.

Ainsi l'HCSP conclut que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium. Il met en garde en revanche, sur les conséquences que pourrait avoir une baisse de la couverture vaccinale en matière de réapparition de maladies infectieuses(18).

V. La grippe H1N1 de 2009 et la narcolepsie

La narcolepsie se traduit par des accès de sommeil incoercibles qui surviennent d'une manière inopinée quelles que soient les circonstances, accompagnés de diminution du tonus musculaire ou catalepsie. Cette pathologie est déclenchée par une production insuffisante d'hypocrétine au niveau de l'hypothalamus.

Au moment de la pandémie du virus A(H1N1) pdm09 quatre vaccins ont été administrés en Europe : Pandemrix® (GlaxoSmithKline, Allemagne), Panenza® (Aventis, France), Focetria® (Novartis, Italie), et Celvapan® (Baxter, États-Unis). En Suède et Finlande où Pandemrix® a été utilisé, l'incidence de la narcolepsie a augmenté de manière significative. Mais il s'est trouvé que 90% des malades possédaient la mutation (allèle HLA DQB1*06:02) au niveau du locus DQB1(108).

Une étude a été menée(109) et a montré que les sujets porteurs de l'allèle HLA DQB1*06:02 présentaient un risque de narcolepsie 251 fois supérieur à celui de sujets porteurs d'allèles différents, et que tous les sujets inclus dans l'étude pour narcolepsie alors qu'ils avaient reçu le vaccin anti-H1N1 étaient porteurs de l'allèle HLA DQB1*06:02. Ainsi même si la responsabilité du vaccin n'est pas écartée, elle en demeure atténuée. La mutation n'étant pas toujours suffisante pour déclencher la maladie, des facteurs environnementaux peuvent intervenir comme les infections à influenza, saisonnières ou pandémiques, et la vaccination antigrippale de 2009.

Ainsi l'allèle HLA DQB1*06:02 pourrait constituer une contre-indication à certains vaccins et justifier une surveillance particulière(110).

B. Les oppositions

Au moment même de la mise au point de la vaccination, des oppositions virent le jour. Ces oppositions peuvent être de différents types : en relation avec des croyances, ou avec une perception erronée de la vaccination.

1. Les croyances

Certains refusent les vaccins à cause de leurs croyances religieuses. Des vaccins fabriqués de main d'homme modifieraient et changeraient l'ordre naturel ou divin.

Une autre opposition est prononcée par les anti-vaccins : « les vaccins saturent le système immunitaire ». Le nombre d'injections recommandées ou obligatoires chez le nourrisson est décrié par certains. Trop d'antigènes seraient introduits chez le nourrisson. Mais il faut savoir qu'actuellement le nombre total d'antigènes correspondant aux vaccins DTCa, polio, ROR, Hib, pneumo, VHB est d'environ 150 antigènes alors qu'il était auparavant de 3000 antigènes et seulement pour les vaccins DTCa, polio et ROR. Ainsi une véritable simplification de la composition moléculaire des vaccins a permis de diviser par 20 le nombre d'antigènes. En outre il est important de noter en parallèle qu'un nourrisson au cours de ces

premiers mois, va être exposé à plus de 100 00 milliards de bactéries, chacune portant des centaines d'antigènes différents. Ainsi les vaccins et leurs rappels sont insignifiants en comparaison.

« L'immunité naturelle est plus efficace que la vaccination », c'est ce que prétendent certains opposants à la vaccination. En effet être exposé à la maladie peut entraîner une forte immunité, mais cela n'en demeure pas moins dangereux. Pour exemple, la rougeole peut dans certains cas s'aggraver de complications neurologiques et entraîner des décès. Ces décès sont évitables par la vaccination qui de plus induit une immunisation durable.

Un autre exemple de croyance « il n'est pas nécessaire de se faire vacciner contre des maladies qui n'existent plus » demeure. Cette affirmation est exacte pour les maladies qui ont été véritablement éradiquées, mais ce n'est le cas que pour la variole. En effet toutes les autres maladies à prévention vaccinale n'ont pas été éliminées ; c'est pourquoi il est indispensable de maintenir une bonne couverture vaccinale. D'autre part en cas de chute de cette couverture vaccinale on voit réapparaître des maladies qui étaient devenues très rares comme l'épidémie de rougeole qui sévit depuis plusieurs années en Europe.

Plus particulièrement depuis 2009 et la grippe H1N1, beaucoup de personnes pensent que les recommandations et obligations vaccinales sont plus un choix économique au profit des laboratoires pharmaceutiques plutôt qu'un impératif sanitaire. Ils craignent un conflit d'intérêt entre l'Etat et les laboratoires.

II. Les oppositions entre intérêt collectif et intérêt individuel

Certains considèrent que leur intérêt individuel prime sur l'intérêt collectif. Même si l'immunité de groupe est importante pour protéger la population et notamment les personnes qui ne peuvent pas se faire vacciner pour motif médical (les vaccins atténués vivants ne peuvent être administrés aux immunodéprimés), des individus refusent de se faire vacciner au motif qu'il est inutile de prendre le risque soi-même : les autres le feront pour nous et nous protégeront. Mais on remarque facilement les limites de ce raisonnement ; en effet cet argument repose sur le fait que les autres doivent se faire vacciner, il ne peut être donc utilisé que pour une très faible minorité et est donc inopérant à l'échelle d'une population.

En outre, certains réfutent le caractère obligatoire lié à quelques vaccins. Pour certains individus c'est un frein psychologique par la contrainte qu'il sous-entend.

Chapitre 04 - Comment redonner de la confiance ?

Améliorer la couverture vaccinale passe par redonner de la confiance dans la vaccination. Il est primordial de communiquer davantage, de rendre les vaccins disponibles, de développer des outils pour améliorer la couverture vaccinale, de réaliser des expérimentations comme la vaccination à l'officine ou encore la vaccination à l'école.

A. Informer pour rétablir la confiance

Une grande partie de la méfiance envers les vaccins est due à une mauvaise communication. En effet dès qu'un effet indésirable vis-à-vis d'un vaccin est suspecté, l'événement est grandement médiatisé. Mais dès qu'une étude prouve l'inexactitude de cet effet indésirable, les médias de grand public n'en parlent pas ou très peu.

La communication et l'information sont donc des enjeux majeurs de toute politique de vaccination.

Ainsi il est nécessaire d'avoir une information claire, précise et compréhensible du grand public. C'est pourquoi il est important que les pouvoirs publics mettent en place un dispositif ambitieux de communication avec des temps médiatiques forts (notamment des campagnes promotionnelles diffusées dans les médias tels que la radio, la télévision, les réseaux sociaux). Il faut dire que les réseaux sociaux participent fortement à l'hésitation vaccinale, notamment en partageant des informations erronées, non fondées avec des titres accrocheurs (les fakes news).

La concertation citoyenne propose dans son rapport l'élaboration « d'un site unique référent, regroupant l'ensemble des informations et savoirs sur la vaccination et doté d'un espace participatif »(71). C'est dans cet optique que le site « Vaccination-info-service.fr » a été construit. C'est un site institutionnel sur la vaccination en direction du grand public, son objectif est de répondre aux questions les plus courantes sur la vaccination et les vaccins. De nombreux organismes ont participé à son élaboration (ex ANSM, HAS, DGS, CESPARM etc.)(111).

De plus il est important que toutes les personnes publiant des rapports avec notamment des recommandations vaccinales ou de politique vaccinale soient transparentes et déclarent des liens d'intérêts possibles.

Lors des essais cliniques il est aussi primordial de déclarer tout effet indésirable observé afin d'obtenir une meilleure clarté du grand public. Dans le cadre des effets indésirables, il est aussi important qu'ils soient tous déclarés avec une procédure simplifiée.

Les formations pas toujours optimales des médecins généralistes peuvent engendrer une méfiance vis-à-vis des vaccins. En effet ce sont eux les premiers exposés aux questions des patients. S'ils ne peuvent pas apporter de réponse claire et simple par manque d'informations, le doute s'installe alors chez les patients et d'après le rapport de la concertation citoyenne plus de la moitié d'entre eux se sentent mal à l'aise pour expliquer les bénéfices et les risques. Par conséquent une formation des médecins généralistes et pédiatres pourrait être bénéfique, notamment en renforçant le temps d'enseignement sur la vaccination lors du cursus. Il est aussi nécessaire d'augmenter cette formation pour les étudiants en pharmacie, les étudiants infirmiers et les étudiants sages-femmes. De plus il faudrait accentuer la formation continue sur le thème de la vaccination.

Ainsi de nombreux scandales, souvent trop médiatisés et des croyances erronées ont contribué à alimenter une méfiance en France vis-à-vis des vaccins. La principale clé pour enrayer ce phénomène est une meilleure communication au grand public par tous les moyens disponibles que ce soit via les pouvoirs publics, les médias généralistes ou les professionnels de santé.

B. Optimiser le réseau de distribution

Les patients sont de plus en plus confrontés à une pénurie de vaccins engendrant d'avantage de méfiance et augmentant la non-adhésion à la politique vaccinale. Ainsi, le vaccin Havrix 1440 UI/ml[®], vaccin immunisant contre l'hépatite A est en rupture de stock depuis mars 2015, et l'un de ses équivalents Vaqta 50U/1ml[®] est en rupture depuis mars 2016.(112)

Quelles sont les causes de ces pénuries ? Quelles sont les conséquences actuelles au niveau de l'exercice officinal ? Pour augmenter la couverture vaccinale en France, il est important d'avoir une bonne gestion de l'approvisionnement en vaccins.

Face à ces dysfonctionnements, quelles mesures les autorités sanitaires ont-elles adoptées ? Quels sont les engagements des fabricants et des titulaires d'autorisation de mise sur le marché de vaccins ? Quelles sont les possibilités pour davantage de gestion ?

1. La situation actuelle :

La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. (113)

Cette rupture peut être due à une rupture de stock c'est à dire une rupture dans la fabrication du médicament ou à une rupture dans la chaîne de distribution du médicament. Dans tous les cas ces ruptures d'approvisionnement peuvent avoir des conséquences néfastes pour le patient.

Difficile à croire en France, mais de nombreux médicaments sont aujourd'hui en rupture d'approvisionnement. Que ce soit au niveau des laboratoires, des dépositaires, des grossistes-répartiteurs ou des pharmacies, le problème est récurrent. Le nombre de déclarations de rupture aurait été multiplié par 10 en cinq ans, avec des conséquences potentiellement graves pour les patients. En effet il n'y a pas toujours d'équivalent thérapeutique à proposer au patient ; de plus les ruptures peuvent être de quelques jours comme de quelques mois.

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en octobre 2017 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	32	2 156	1,5%	32
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	5	584	0,9%	7
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	31	3 521	0,9%	13
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	23	604	3,8%	29
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	20	735	2,7%	29
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	8	217	3,7%	14
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	20	1 125	1,8%	78
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	1	445	0,2%	41
MUSCLE ET SQUELETTE	10	610	1,6%	49
SYSTEME NERVEUX	44	2 526	1,7%	18
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	1	72	1,4%	112
SYSTEME RESPIRATOIRE	23	800	2,9%	8
ORGANES SENSORIELS	13	331	3,9%	18
DIVERS	6	852	0,7%	438
pas classe ATC	4	290	1,4%	7
Total général	241	14 868	1,6%	20
*dont Vaccins	17	63	27,0%	68,0

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire abonné (-> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

Figure 9 : Synthèse des déclarations de rupture d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en octobre 2017(114)

On remarque que pour le seul mois d'octobre 2017, 241 CIP (code identifiant de présentation) ont été en rupture d'approvisionnement à un moment donné dont 17 vaccins. La durée médiane est de 20 jours de rupture mais pour les vaccins la durée médiane est d'environ 68 jours.

A l'heure actuelle et depuis plusieurs années beaucoup de vaccins sont en rupture de stock ou en tension d'approvisionnement.

En 2015 les tensions d'approvisionnements et ruptures de stocks ont été telles que les quantités de vaccins tétravalents indiqués dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite ont été insuffisantes pour satisfaire les besoins du marché. Il en a été de même pour les vaccins pentavalents qui au-delà des indications précédentes sont également indiqués dans la prévention des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b.

Ces ruptures ont un impact sur l'exercice officinal : en effet, les pharmaciens d'officine sont obligés de s'adapter en remplaçant par un autre vaccin plus ou moins similaire (ne contenant pas une souche nécessaire pour le rappel ou à contrario contenant une souche pour un vaccin non nécessaire), sans forcément avoir réussi à contacter le prescripteur ou avec un accord réticent du médecin généraliste « à défaut d'autre chose ». Lorsque c'est possible, les pharmaciens d'officine conseillent aux clients de patienter ; sinon ils proposent aux patients de s'adresser éventuellement à une autre officine.

Face à cette situation, les autorités ont recommandé l'utilisation du vaccin hexavalent contenant les six valences (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Hib et hépatite B)(115). Ainsi, certains parents ont été obligés, faute d'autres possibilités, de vacciner leurs enfants par des vaccins hexavalents contenant des souches obligatoires (DTP) mais aussi des souches non obligatoires à l'époque bien que fortement recommandées.

Cette pénurie partielle ou complète de vaccins est un frein majeur à l'adhésion des patients à la vaccination.

II. Les causes de ces pénuries :

1) Difficultés de fabrication

Le temps de production d'un vaccin est extrêmement long ; il varie de 6 mois à 22 mois ; le vaccin est extrêmement contrôlé avec 70% du temps de production consacré au contrôle qualité. La production de vaccin est une production très spécifique et très complexe car on travaille avec du vivant (germes bactériens ou viraux). Il est impératif de maîtriser la reproductibilité des procédés ; en effet on doit garantir que chaque lot sortant du laboratoire pharmaceutique soit identique au vaccin qui a obtenu l'AMM.

La fabrication et la distribution des vaccins sont beaucoup plus complexes que celles des médicaments chimiques. « *C'est une production qui est longue, de six mois jusqu'à trente-six mois pour les combinaisons. Ainsi les vaccins disponibles en 2017 ont commencé à être produits en 2014* » explique Christelle Chave, porte-parole de Sanofi. Alors lorsqu'il se produit un manque de vaccins, les laboratoires ne peuvent pas y répondre du jour au lendemain.

De plus si lors d'un contrôle un écart est noté sur un lot par rapport à la norme, toutes les doses de ce lot sont éliminées soient 500 000 à 1 millions de doses. Parfois la production est à l'arrêt pendant plusieurs mois car une cuve a été détectée contaminée par un agent

pathogène. De ce fait tous ces résultats de contrôles ont un effet sur les quantités de vaccins produites.

Il ne faut pas oublier tous les aléas techniques qui peuvent survenir tel que l'inondation d'une salle de production. Ce sont des facteurs imprévisibles mais qui ont de graves répercussions sur les capacités de production.

2) Une production à flux tendu avec une hausse de la demande mondiale

Sanofi Pasteur, Glaxo-Smith-Kline (GSK), MSD vaccins et Pfizer sont les quatre laboratoires pharmaceutiques à se partager 80% du marché mondial.

En effet la production de vaccin est comme vu précédemment très complexe, nécessitant un savoir-faire et des technologies pointues. Seuls de grands groupes pharmaceutiques peuvent se permettre de tels investissements.

Mais cette exclusivité de production entraîne des conséquences sur les quantités de vaccins disponibles. Il est important de noter que même si quatre laboratoires se partagent la production de vaccins, chacun ne produit que quelques vaccins. Pour exemple en France le vaccin contre la tuberculose, le BCG est produit seulement par Sanofi Pasteur. Ainsi s'il apparaît un problème dans la chaîne de production et que le laboratoire ne peut plus fournir le vaccin, il n'y a pas de possibilité d'équivalence chez la concurrence.

Le tableau ci-dessous recense les différents vaccins commercialisés en France par laboratoire et par valence antigénique.

Tableau 3 : Recensement des différents vaccins commercialisés en France par laboratoires et valence antigénique

	<u>Sanofi Pasteur</u>	<u>GSK</u>	<u>MSD</u>	<u>Pfizer</u>	<u>Autres</u>
<u>BCG (tuberculose)</u>	Vaccin BCG Biomed-Lublin®	-	-	-	-
<u>Choléra</u>	-	-	-	-	Dukoral® (Valneva Sweden AB)
<u>Diphthérie/Tétanos</u>	Vaccin diphthérique et tétanique adsorbé®	-	-	-	-
<u>Diphthérie/Tétanos</u> <u>/Poliomyélite</u>	Revaxis®	-	-	-	-

<u>Diphtérie/Téténos/ Coqueluche/Poliomyélite DTCapolio</u>	Tetravac acellulaire®	Infanrixtetra®	-	-	-
<u>dTcaPolio</u>	Repevax®	Boostrixtetra®			
<u>Diphtérie/Téténos/ Coqueluche/Poliomyélite / Haemophilus influenzae b</u>	Pentavac®	Infanrixquinta ®	-	-	-
<u>Diphtérie/Téténos/ Coqueluche/Poliomyélite / Haemophilus influenzae b/ Hépatite B</u>	Hexyon®	Infanrihexa®	Vaxelis®	-	-
<u>Encéphalite à tiques</u>	-	Encepur®	-	Ticovac®	-
<u>Encéphalite japonaise</u>	-	-	-	-	Ixiaro® (Valneva Austria GmbH)
<u>Fièvre jaune</u>	Stamaril®	-	-	-	-
<u>Grippe saisonnière</u>	Vaxigriptetra®	Fluarixtetra®	-	-	Fluenztetra® (Melimmune) Immugrip® (Pierre Fabre) Influvactetra ® (Mylan)
<u>Haemophilus influenzae b</u>	Act-Hib®	-	-	-	-
<u>Hépatite A</u>	Avaxim®	Havrix®	Vaqta®	-	-
<u>Hépatite B</u>	Genhevac B Pasteur®	Engerix® Fendrix®	Hbvaxpro®	-	-
<u>Hépatite A et hépatite B</u>	-	Twinrix®	-	-	-
<u>Leptospirose</u>	-	-	-	-	Spirolept® (Imaxio)
<u>Méningocoques A, C, Y, W</u>	-	Menveo®	-	Neisvac® Nimenrix ®	-

<u>Méningocoques A, C</u>	Vaccin méningococcique A+C polysidique®	-	-	-	-
<u>Méningocoque C</u>	-	Menjugate®	-	-	-
<u>Méningocoque B</u>	-	Bexsero®	-	-	MenBvac® (NIPH)
<u>Papillomavirus humains (HPV)</u>	-	Cervarix®	Gardasil®	-	-
<u>Pneumocoque</u>	-	-	Pneumovax®	Prevenar 13®	-
<u>Poliomyélite</u>	Imovax polio®	-	-	-	-
<u>Rage</u>	Vaccin rabique pasteur®	Rabipur®	-	-	-
<u>Rotavirus</u>	-	Rotarix®	RotaTeq®	-	-
<u>Rougeole</u>	Rouvax®	-	-	-	-
<u>Rougeole/ Oreillons/ Rubéole</u>	-	Priorix®	M-M-Rvaxro®	-	-
<u>Tétanos</u>	Vaccin tétanique Pasteur®	-	-	-	-
<u>Typhoïde</u>	Typhim VI®	Typherix®	-	-	-
<u>Typhoïde et hépatite A</u>	Tyavax®	-	-	-	-
<u>Varicelle</u>	-	Varilrix®	Varivax®	-	-
<u>Zona</u>	-	-	Zostavax®	-	-

Ainsi on constate que la production mondiale de vaccins est quasiment sous « le monopole » de 4 grands groupes.

De plus les quantités de vaccins produits sont déterminées trois ans à l'avance en fonction de nombreux critères différents. La capacité de production du site prend en compte, la démographie du pays cible, la couverture vaccinale de ce dernier. Cependant, des facteurs imprévisibles peuvent intervenir. Il peut y avoir par exemple des modifications de calendrier, la survenue d'une crise sanitaire, une demande mondiale augmentant avec la multiplication des programmes vaccinaux dans les pays émergents. Par exemple d'après Serge Montero vice-président de Sanofi Pasteur MSD en 2016 et président du comité vaccins du Leem en 2016(116) « la demande de vaccins pour la coqueluche a augmenté de 50% sur ces trois

dernières années ». Tous ces facteurs peuvent avoir des conséquences très importantes sur les besoins réels en vaccination(117).

Les durées de fabrication des vaccins étant extrêmement longues, (de 6 à 24 mois), il est techniquement impossible d'adapter rapidement les volumes disponibles aux besoins réels du marché. Cela entraîne des ruptures d'approvisionnement sur un vaccin en particulier. Les ventes sont alors reportées sur un second vaccin protégeant des mêmes valences vaccinales. Mais ce dernier, étant plus demandé que les quantités estimées trois auparavant, tombe lui aussi en rupture d'approvisionnement et en rupture de stock.

3) De nouvelles mesures pour remédier à ces pénuries

Suite à ces pénuries, les entreprises pharmaceutiques exploitantes et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de cette liste doivent élaborer des plans de gestion des pénuries et les communiquer aux autorités sanitaires depuis le 31 décembre 2016. Ils doivent par ailleurs informer l'ANSM de tout risque de rupture de stock. Ils ont également l'obligation de mettre en place des solutions alternatives, d'informer les professionnels de santé et de prendre des mesures permettant l'information des patients. Les pharmaciens ont la possibilité de délivrer des médicaments d'importation autorisés par l'ANSM. Les grossistes répartiteurs ont interdiction de commercialiser des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation. Les établissements de santé avec PUI, peuvent désormais vendre au public, au détail, les médicaments en rupture ou en risque de rupture autorisé par l'ANSM.

De plus, des adaptations de recommandations sont faites : par exemple l'HCSP a émis un avis sur la vaccination pour l'hépatite A en définissant des critères de priorisation(118). Bien que le schéma vaccinal recommande deux injections, en situation de pénurie, une seule dose est recommandée pour les nouvelles vaccinations en donnant la priorité aux sujets à risque (personnes allant faire un séjour dans un pays endémique, ou personnes dans l'entourage d'un patient contaminé).

Des réquisitions transitoires et exceptionnelles d'unités vaccinales ont lieu, par exemple pour le vaccin BCG contre la tuberculose. Ce vaccin était en rupture de stock depuis le 31 mars 2016 et en novembre 2016, des unités ont été mises à disposition pour le marché Français, en accord avec l'ANSM, qui étaient initialement destinées au marché polonais (119).

Quant aux entreprises pharmaceutiques exploitantes et aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché, ils se sont engagés à travailler pour réduire les délais et la variabilité des étapes de production et à augmenter leurs capacités industrielles, notamment en investissant en Europe. Ils doivent aussi mettre en œuvre des procédures pour éviter la déperdition et augmenter la quantité de vaccins certifiés conformes. De plus ils doivent produire notamment des vaccins hexavalents comme Hexyon® pour diminuer les tensions sur les vaccins trévalents et pentavalents.

La loi du 26 janvier 2016 marque ainsi une prise de conscience des enjeux, en termes de santé publique de la totalité de la chaîne d'approvisionnement en vaccins.

Au-delà de ces nouvelles dispositions réglementaires, d'autres propositions sont en cours de discussion pour améliorer la chaîne d'approvisionnement. Ainsi, les laboratoires demandent aux autorités sanitaires d'anticiper les modifications de calendrier vaccinal et d'assouplir les contraintes réglementaires. Pour leur part, les autorités sanitaires souhaiteraient la création de stocks tampons. Cependant les fabricants n'y semblent pas favorables en évoquant notamment le risque de péremption sachant que cela se fait déjà sur demande des autorités. De plus au niveau Européen, les autorités travaillent à faciliter les transferts de lots entre pays comme c'est déjà le cas pour l'hépatite A et à harmoniser les calendriers. En effet à l'heure actuelle pour les 28 pays membres de l'union européenne, il existe 23 calendriers vaccinaux différents pour les enfants. Ainsi pour chaque pays, les fabricants sont donc obligés de produire des vaccins avec des valences et des conditionnements différents. Du coup en cas de pénurie il est difficile de rapatrier un lot destiné à un autre pays étant donné la présentation différente.

Face à ces pénuries la profession a aussi pris des mesures. L'Ordre des pharmaciens a créé le DP-Ruptures. Ce système n'intervient pas sur la rupture en elle-même mais permet d'améliorer la circulation de l'information et ainsi améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnements. Ce système permet aux officines (et au PUI) de signaler toute rupture de médicament grâce au logiciel de l'officine aux laboratoires concernés et à l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).(114)

C. Des outils en cours de développement pour une amélioration de la couverture vaccinale

Plusieurs outils ont été mis en place ou sont en cours de développement pour permettre une amélioration de la couverture vaccinale.

Tout d'abord **la partie vaccination du DP** (dossier pharmaceutique) a été mise en place en septembre 2016. Ainsi les données sur la vaccination sont maintenant disponibles sur le DP pendant 21 ans (au lieu de 4 mois pour les autres médicaments). Le pharmacien peut donc vérifier et indiquer au patient la dernière injection de vaccin réalisée, si elle est datée de moins de 21 ans et que le DP est ouvert. De plus l'outil permet également d'alerter les officines sur la nécessité pour l'assuré de procéder à un rappel de vaccination.

Un **carnet de vaccination électronique** est à l'étude. En effet beaucoup d'individus ne connaissent pas leur propre état vaccinal ni le calendrier vaccinal et ceci est notamment dû à une perte, souvent précoce du carnet de vaccin ou à un oubli d'inscription sur ce dernier du vaccin injecté. Ceux-ci sont des facteurs contribuant à la diminution de la couverture vaccinale. A l'heure des smartphones, d'internet et de la dématérialisation, nombreux sont les avis favorables en faveur d'un carnet de vaccination électronique.

De plus ce carnet devra aussi permettre d'alerter les patients des rappels d'échéances prochaines, ainsi que de mémoriser les vaccinations déjà effectuées et d'actualiser les recommandations vaccinales en fonction du calendrier vaccinal en vigueur et de l'état de santé de la personne.

Pour la concertation citoyenne il est primordial de permettre aux acteurs de santé un accès aux informations du statut vaccinal des patients via ce carnet électronique(71). En effet les médecins parfois sur-vaccinent faute d'information sur le nombre de doses ou de rappels déjà reçus. Il est important que ce carnet soit intégré dans le logiciel métier des professionnels comme le DMP (Dossier Médical Partagé) ainsi que dans le DP.

Ce carnet vaccinal électronique pourrait aussi enregistrer des données à des fins épidémiologiques.

Depuis maintenant deux ans, une expérimentation de ce carnet électronique est en cours dans plusieurs régions : Ile-de-France, Nouvelle Aquitaine, Bourgogne Franche-Comté, Océan Indien et Auvergne-Rhône-Alpes via le site mesvaccins.net. Ce service permet d'enregistrer facilement par le patient tous les vaccins reçus et de pouvoir le consulter à tout moment. De plus ce CVE permet d'obtenir les vaccins recommandés à chaque fois que les données d'âge

et de sexe ont été renseignées. En fonction des vaccins reçus, de l'âge et du profil santé, l'application détermine la date du prochain vaccin à réaliser et le notifie au patient par email quelques jours avant la date de la prochaine vaccination à réaliser. En outre ce carnet électronique de vaccination peut être partagé avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien ...) et ce dernier peut valider les vaccins reçus afin de les officialiser(120).

D. La vaccination à l'officine

La complexité du parcours de soin est un reproche qui est régulièrement fait sur la vaccination. En effet, pour réaliser une vaccination, il est nécessaire dans un premier temps de consulter son médecin traitant afin d'obtenir une ordonnance, ensuite il faut se rendre à l'officine afin de récupérer son vaccin et enfin on retourne voir son médecin traitant afin de réaliser la vaccination. Ces allers-retours peuvent être un frein à la vaccination, ils sont souvent décriés par le grand public et ont un impact négatif sur la couverture vaccinale.

C'est dans ce contexte qu'une expérimentation de la vaccination à l'officine a commencé à partir du 6 octobre 2017 pour l'hiver 2017-2018. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 permettait en effet une expérimentation de la vaccination à l'officine par des pharmaciens pour le vaccin de la grippe. Le décret n°2017-989 du 10 mai 2017 stipulait les modalités de cette expérimentation(121).

L'expérimentation durera trois ans au total. Pour l'hiver 2017-2018 seules les régions Nouvelle-Aquitaine et Auvergne Rhône-Alpes ont été sélectionnées pour réaliser cette étude. Il est nécessaire que les pharmaciens voulant participer à cette vaccination à l'officine aient suivi une formation théorique et pratique.

Les patients pouvant bénéficier de cette expérimentation sont les adultes de 18 ans et plus, ayant déjà été auparavant vaccinés contre la grippe et étant ciblés par les recommandations vaccinales. Les femmes-enceinte, les personnes à risque et celles présentant une ou plusieurs contre-indication(s) figurant sur le RCP sont exclues de cet essai.

En pratique, les personnes répondant aux critères, viennent directement à l'officine récupérer leur vaccin et se faire vacciner. Ceci permet de simplifier le parcours vaccinal pour la grippe(122).

Au 23 janvier 2018, 152 406 personnes ont été vaccinées dans les deux régions concernées par l'expérimentation et plus de 50% des pharmacies concernées ont participé(123). De plus

les dernières données montrent une augmentation de deux à trois fois supérieure à la moyenne du nombre de patients vaccinés dans les régions où l'expérimentation a eu lieu(124). La Ministre s'est félicitée de ces résultats, et a annoncé que l'expérimentation allait continuer en l'étendant peut-être à d'autres régions.

E. L'école et la vaccination

L'école a deux rôles à jouer dans la vaccination : réaliser de la santé publique et être un lieu de vaccination.

Tout d'abord il est essentiel que l'éducation à la santé se fasse dans ce lieu de manière à réaliser une promotion de la santé et à intégrer le principe de la vaccination dans ce parcours. Dans les universités et établissements apparentés, il est aussi indispensable de sensibiliser les jeunes adultes à la vaccination (notamment les rappels DTP Ca, ainsi que la vaccination contre le HPV et le VHB).

De plus comme le préconise le rapport de la concertation citoyenne et le rapport de la cour des comptes, il serait souhaitable de recourir de nouveau à l'école comme lieu de vaccination (auparavant la vaccination contre l'hépatite B était réalisée dans les collèges(125)). Ceci concernerait essentiellement le vaccin contre le HPV qui pourrait être administré aux collégiens ainsi que certains rattrapages comme par exemple celui contre le VHB. Il faut noter qu'en Grande Bretagne, en Australie et en Suède la vaccination contre le *Papillomavirus* est notamment réalisée au sein des établissements scolaires, ce qui explique le très bon taux de couverture vaccinale dans ces pays(71).

Ainsi en France on observe des taux de vaccinations hétérogènes et fragiles mais une remobilisation des pouvoirs publics, un réagencement du réseau, une meilleure communication et un développement de nouveaux outils pourraient modifier cette tendance et améliorer la couverture vaccinale.

Conclusion

Avec les antibiotiques, la vaccination a permis de diminuer considérablement le taux de mortalité. En 1900 en France, sur 1000 nouveaux nés, 150 décédaient dans la première année de leur vie. En 2012 sur 1000 naissances, 3 décès ont été déplorés dans cette même première année de vie(107).

Cependant, la couverture vaccinale reste très hétérogène. Elle est au-dessus des objectifs pour certaines maladies à prévention vaccinale, mais reste bien en deçà pour de nombreuses autres maladies. Le risque majeur est une réémergence de certaines pathologies que l'on croyait en voie de disparition telle que la rougeole.

Les causes de cette couverture vaccinale hétérogène sont multiples. En effet les disparités de statut entre vaccins obligatoires et recommandés ont amené des incompréhensions du grand public. De plus les nombreux scandales sanitaires tels que le cutter incident ou encore la supposé corrélation entre l'hépatite B et les maladies neurodégénératives, grandement médiatisés, ont instauré un climat de défiance du grand public envers les vaccins, les autorités sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques.

Les problèmes de rupture d'approvisionnement sont aussi une cause de la mauvaise couverture vaccinale et alimentent la méfiance envers les pouvoirs publics. En effet des parents ont été obligés de vacciner leurs enfants avec des vaccins contre des maladies à prévention vaccinale obligatoire et recommandée faute de présentation de vaccin contenant seulement des antigènes de maladies à prévention vaccinale obligatoire. Ce « forçage » a instauré d'avantage un climat de suspicion.

Cependant depuis peu, les pouvoirs publics ont commencé à réagir et à prendre de nouvelles mesures. En effet, des concertations citoyennes ont été réalisées, des rapports de députés ont été demandés, des avis du HCSP ont été publiés dans le but de trouver les leviers pour sortir de cette crise de confiance afin d'obtenir une couverture vaccinale optimum.

Une des principales mesures réalisées est l'étendue de l'obligation vaccinale de trois à onze vaccins. Cet élargissement est annoncé comme temporaire et ne concerne que les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018.

Il est aussi impératif de communiquer davantage dans le but de rétablir un climat de confiance entre les autorités sanitaires et le grand public.

Cela doit aussi passer par une meilleure formation des professionnels de santé, tout au long de leur cursus universitaire mais également lors de leur formation continue. Effectivement le pharmacien d'officine, le médecin généraliste ou le pédiatre sont les premiers interlocuteurs des patients hésitants, inquiets ou interrogatifs. Il en va de la responsabilité de ces professionnels de rassurer ces personnes. Encore faut-il qu'ils possèdent les bons outils.

Par ailleurs, des initiatives ont aussi été prises pour répondre aux problèmes de rupture d'approvisionnement. En effet une obligation vaccinale ne peut être respectée que si les vaccins sont disponibles.

Le pharmacien et l'Ordre, dans ce contexte, doivent informer, sensibiliser et délivrer des conseils adaptés à chaque patient.

Il est impératif que le pharmacien d'officine puisse renseigner les patients sur les maladies à prévention vaccinale, les bénéfices et risques des vaccins, leurs caractéristiques ainsi que leurs procédés de fabrication afin de pouvoir répondre à leurs interrogations. Le pharmacien est aussi le lien entre les grandes instances sanitaires et le patient pour toutes les modifications de calendrier.

Le pharmacien doit sensibiliser ses patients à la vaccination via des semaines de promotion comme la semaine européenne de la vaccination. Dans le cadre de la vaccination contre la grippe, il se doit de rappeler aux personnes concernées son utilité.

Le professionnel de santé doit aussi conseiller les patients dans des contextes particuliers : voyages prévus à l'étranger, pathologies particulières, projet de grossesse.

Grâce aux DP vaccins et aux outils tel que le site internet « mesvaccins.net », le pharmacien doit être en capacité d'informer les patients de la nécessité d'une vaccination ainsi que de l'échéancier des rappels.

Toutes ces mesures tendent vers un seul but, l'amélioration de la couverture vaccinale en France.

Bibliographie :

1. Organisation mondiale de la santé. Vaccination [Internet]. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
2. Organisation mondiale de la santé. Vaccins [Internet]. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/vaccines/fr/>
3. Larousse. Larousse [Internet]. 2017 [cité 1 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/>
4. Hallouët P, Borry A. Le système immunitaire. In: Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines. Elsevier. 2009.
5. Ajjan N. Bases immunologiques de la vaccination. In: La vaccination. Elsevier. 2009.
6. André J-M, Catala M, Morere J-J, Escudier E, Katsanis G, Poirier J. Les cellules immunitaires dans les tissus [Internet]. Sorbonne Université. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.6.2.html>
7. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Immunologie le cours de Janis Kuby. 7ème. Paris: Dunon Paris; 2014.
8. Mahla R, Reddy M, Prasad D, Kumar H. Sweeten PAMPs: Role of Sugar Complexed PAMPs in Innate Immunity and Vaccine Biology. *Front Immunol*. 2 sept 2013;(4):248.
9. Ruffié J, Sournia JC. Les Epidémies dans l'Histoire de l'Homme - de la Peste au Sida. Flammarion. Paris; 1993.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Man has smallpox; body is covered with smallpox lesions [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.immunize.org/photos/smallpox-photos.asp>
11. Bazin H. L'Histoire des vaccinations. Paris: John Libbey Eurotext; 2008.
12. Guérin N. Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. *Rev Médecine Interne*. janv 2007;28(1):3-8.
13. Le Petit Parisien Illustré supplément. Le service de la vaccination à Paris. 1893.
14. Guimezanes A, Mathieu M. Séminaires de formation Ketty Schwartz Vaccinations [Internet]. 2016 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/seminaires/sks-vaccinations>
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thiomersal [Internet]. 2014 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/THIOMERSAL>
16. Paul AO, M D. Thimerosal and Vaccines - A Cautionary Tale. *N Engl J Med*. 2007;(357):1278-9.

17. Organisation mondiale de la santé. Thiomersal [Internet]. 2011 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/newsroom/thiomersal_information_sheet/fr/
18. Autran B, Beytout J, Floret D, Jacquet A, Koeck J-L, Levy-Bruhl D, et al. Aluminium et vaccins. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2013 juill.
19. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? [Internet]. Paris: Commission VII (maladies infectieuses et médecine tropicale); 2012 [cité 20 févr 2018] p. 1-32. Disponible sur: http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/75073/mod_resource/content/2/adjuvants%20vaccinaux%20rapport%20Acad%20Med1.pdf
20. Cook-MOreau J, Mehring M, Buxeraud J, Juvin S. L'essentiel sur les vaccins. Actual Pharm. oct 2016;55(559):16-22.
21. Bianchi V, El Anbassi S, Duployez N. Bactériologie Virologie. De Boeck. Paris;
22. mesvaccins.net. Encéphalite Japonaise [Internet]. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/28-encephalite-japonaise>
23. Direction générale de la santé - Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations, Editions 2012. Marie-Frédérique Cormand. Saint-Denis; 2012. 448 p. (Varia).
24. Dr Kierzek G. La leptospirose qu'est ce que c'est ? [Internet]. Europe 1. 2015 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.europe1.fr/emissions/la-question-sante/la-leptospirose-quest-ce-que-cest-2511475>
25. mesvaccins.net. Leptospirose [Internet]. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/34-leptospirose>
26. mesvaccins.net. DUKORAL [Internet]. mesvaccins.net. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/5-dukoral#vaccin_pharmacodynamie
27. mesvaccins.net. L'Hépatite B [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/6-hepatite-b>
28. Legifrance. Code de la santé publique - Troisième partie : Lutte contre les maladies et dépendances - Livre 1er : Lutte contre les maladies transmissibles - Titre 1er : Lutte contre les épidémies et certaines maladies transmissibles - Chapitre 1er : Vaccinations [Internet]. déc 30, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006911701&idSectionTA=LEGISCTA000006190436&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110913>
29. mesvaccins.net. Papillomavirus [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/diseases/38-papillomavirus#maladie_les-recommandations-vaccinales

30. mesvaccins.net. Grippe saisonnière [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
31. Institut Pasteur. Diphtérie [Internet]. 2013 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphtherie>
32. mesvaccins.net. Vaccins contre la diphtérie [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines?utf8=%E2%9C%93&name_or_disease=disease&search-by-name=&search-by-disease=1&search-by-age=&age_unit=ans&commit=Chercher
33. mesvaccins.net. Vaccin Diphtérique et Tétanique adsorbé [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/527-vaccin-diphtherique-et-tetanique-adsorbe>
34. Institut de Veille Sanitaire. Tétanos [Internet]. 2004 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos>
35. mesvaccins.net. Pentavac [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/23-pentavac>
36. mesvaccins.net. Bexsero [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/495-bexsero#vaccin_pharmacodynamie
37. mesvaccins.net. Pneumocoque [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/25-pneumocoque>
38. mesvaccins.net. Pneumovax [Internet]. mesvaccins.net. 2018 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/336-pneumovax>
39. mesvaccins.net. Typhoïde [Internet]. mesvaccins.net. 2018 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/18-typhoide>
40. Institut Pasteur. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2013 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
41. Nicand E. Vaccination contre la coqueluche : quelles sont les priorités ? [Internet]. mesvaccins.net. 2015 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/7561-vaccination-contre-la-coqueluche-queelles-sont-les-priorites>
42. Institut Pasteur. Fièvre jaune [Internet]. Institut Pasteur. 2012 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune>
43. mesvaccins.net. Fièvre jaune [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/17-fievre-jaune>

44. Organisation mondiale de la santé. Fièvre jaune [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/fr/>
45. INSERM. Virus de la fièvre jaune : les coulisses du vaccin décryptées [Internet]. INSERM. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/virus-de-la-fievre-jaune-les-coulisses-du-vaccin-decryptees>
46. mesvaccins.net. Rougeole [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
47. Améli Santé. Oreillons [Internet]. Améli Santé. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/oreillons/quest-ce-que-les-oreillons.html>
48. Organisation mondiale de la santé. La variole dans l'ère postéradication. Relevé Épidémiologique Hebd. 20 mai 2016;91(20):257-64.
49. mesvaccins.net. Varicelle [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/11-varicelle>
50. mesvaccins.net. Zona [Internet]. mesvaccins.net. 2018 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/diseases/33-zona#maladie_la-maladie
51. mesvaccins.net. ZOSTAVAX [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/161-zostavax>
52. mesvaccins.net. Tuberculose [Internet]. mesvaccins.net. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/14-tuberculose>
53. mesvaccins.net. VACCIN BCG SSI [Internet]. mesvaccins.net. 2011 [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/42-vaccin-bcg-ssi>
54. Ministère de la santé de la jeunesse et du sport. CIRCULAIRE N° DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescent [Internet]. août, 2007. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-09/a0090271.htm>
55. Organisation mondiale de la santé. Suivi des manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) associées au VPI. 2014.
56. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. ECN PILLY Maladies infectieuses et tropicales. Alinéa Plus. Paris; 2016.
57. Morand G. Production des vaccins, la vision de l'industriel [Internet]. 10ème Symposium interdisciplinaire : Les vaccinations : enjeux individuels et collectifs; 2016 avr 7 [cité 1 janv 2017]; Lyon. Disponible sur: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/medias/fichier/06-guilaine-morand-production-des-vaccins-la-vision-de-l-industriel_1466581153595-pdf?ID_FICHE=55048

58. Adenot I. Les Pharmaciens et la vaccination - Comment améliorer la couverture vaccinale ? Paris: Ordre national des pharmaciens; 2016 juin.
59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain [Internet]. 2014 [cité 2 mars 2017] p. 34. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf
60. Organisation mondiale de la santé. L'éradication mondiale de la variole - Rapport final de la Commission mondiale pour la Certification de l'Éradication de la Variole [Internet]. Genève; 1979 [cité 26 oct 2018] p. 135. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39258/a41464_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
61. Organisation mondiale de la santé. Poliomyélite [Internet]. 2016 [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/fr/>
62. Organisation mondiale de la santé. 2016 Rapport d'évaluation du plan d'action mondial pour les vaccins [Internet]. 2016 [cité 24 févr 2018] p. 26. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2016_FR.pdf
63. Antona D. Rougeole - Dynamique de l'épidémie en France, 2008-2011. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011 p. 22.
64. Organisation mondiale de la santé. Vaccins et vaccination : Les vaccins du programme élargi de vaccination, la diphtérie. Genève; 1996.
65. Haute Autorité de Santé. La HAS crée une commission technique des vaccinations et nomme ses membres [Internet]. 2017 [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2756910/fr/la-has-cree-une-commission-technique-des-vaccinations-et-nomme-ses-membres
66. Bonmarin I, Santa-Ollala P, Bernillon P, Levy-Bruhl D. Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona [Internet]. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008 août [cité 24 févr 2018] p. 19. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2008/varicelle_zona/rapport_varicelle_zona.pdf
67. Daniel Floret. Les enjeux collectifs [Internet]. 10ème Symposium interdisciplinaire : Les vaccinations : enjeux individuels et collectifs; 2016 avr 7 [cité 2 janv 2017]; Lyon. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=pHfqctmeEg4&index=4&list=PL_ZZHWrftdTfRS-Gv-7WYGXXwwD8XYRZ
68. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons et à la pertinence de pratiquer une intradermo réaction préalable. 2017 févr p. 8.

69. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C [Internet]. 2016 déc [cité 3 nov 2017] p. 17. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
70. Nicand E. L'imbroglia du DTP [Internet]. mesvaccins.net. 2017 [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/10314-l-imbroglia-du-vaccin-dtp>
71. Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. Rapport sur la vaccination [Internet]. 2016 nov [cité 5 févr 2018] p. 49. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>
72. Vaccinationinfoservice. Quelles sont les politiques vaccinales dans les autres pays ? [Internet]. vaccinationinfoservice.fr. 2017 [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/A-l-etranger/Quelles-sont-les-politiques-vaccinales-dans-les-autres-pays>
73. Jalinière H, Sermondadaz S. Vaccination obligatoire ou recommandée : comment font nos voisins européens? Sciences et Avenir [Internet]. 31 janv 2018 [cité 3 févr 2018]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccination-obligatoire-ou-recommandee-comment-font-nos-voisins-europeens_120155
74. Collange F, Fressard L, Pulcini C, Launay O, Gautier A, Verger P. Opinions des médecins généralistes de la région provence-alpes-côte d'azur sur le régime obligatoire ou recommandé des vaccins en population générale, 2015. Bull Épidémiologique Hebd. 26 juill 2016;24-25:406-13.
75. Gautier Arnaud, Jauffret-Roustide Marie, Jestin Christine. Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux [Internet]. Saint-Denis: INPES; 2008 nov p. 252. (Etudes santé). Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1152.pdf>
76. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire [Internet]. Journal officiel, n°0021 janv 26, 2018. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/1/25/SSAP1732098D/jo/texte>
77. Ministère des solidarités et de la santé. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (1) [Internet]. Journal officiel, n°0305 déc 31, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>
78. Gauthier Yolande. Obligation vaccinale : Agnès Buzyn assume ses responsabilités. Le Moniteur des Pharmacies [Internet]. 1 août 2018 [cité 7 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/180108-obligation-vaccinale-agnes-buzyn-assume-ses-responsabilites.html#>
79. Ministères des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. Paris; 2018 janv [cité 2 mars 2018] p. 72. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

80. Harlaut Anne-Gaëlle, Belin Nathalie. Maladies et vaccins du nourrisson. Porphyre. 29 janv 2018;(539):10.
81. Santé publique France. Couverture vaccinale [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Role-de-Sante-publique-France-dans-l-evaluation-de-la-couverture-vaccinale>
82. Hurel Sandrine. Rapport sur la politique vaccinale [Internet]. 2016 janv [cité 24 janv 2018] p. 122. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf
83. Santé publique France. Données Diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche>
84. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France [Internet]. Paris; 2015 [cité 9 févr 2018] p. 326. Disponible sur: http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v11_16032015.pdf
85. Santé publique France. Données Hépatite B [Internet]. Santé publique France. 2016 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatite-B>
86. Santé publique France. Données Rougeole, rubéole, oreillons [Internet]. Santé publique France. 2016 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Rougeole-rubeole-oreillons>
87. Santé publique France. Données : Méningocoque C [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>
88. Nicand E. Couverture vaccinale : le bilan reste contrasté en 2015 [Internet]. mesvaccins.net. 2015 [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/7615-couverture-vaccinale-le-bilan-reste-contraste-en-2015>
89. Santé publique France. Données Grippe [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>

90. Santé publique France. Poliomyélite [Internet]. Santé publique France. 2004 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Poliomyelite>
91. Santé publique France. Tétanos [Internet]. Santé publique France. 2004 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos>
92. Santé publique France. Diphtérie - Données épidémiologiques [Internet]. Santé publique France. 2015 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Diphtherie/Donnees-epidemiologiques>
93. LEVY-BRUHL Daniel. Estimation de l'impact épidémiologique des niveaux de couverture vaccinale insuffisante en France. Bull Académie Natl Médecine. 2 févr 2016;200(2):219-31.
94. Santé publique France. Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>
95. Santé publique France. La rougeole : point épidémiologique et vaccination [Internet]. Santé publique France. 2011 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/rougeole/index.asp>
96. Santé publique France. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 3 août 2017 [Internet]. Santé publique France. 2017 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-3-aout-2017>
97. Gauthier Yolande. Rougeole : toujours endémique en France. Le Moniteur des Pharmacies [Internet]. 13 févr 2018 [cité 18 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180213-rougeole-toujours-endemique-en-france.html>
98. Santé publique France. Oreillons [Internet]. Santé publique France. 2013 [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Oreillons>
99. Direction de l'information légale et administrative. Quelles sont les vaccinations obligatoires pour les personnels de santé ? [Internet]. service-public. 2017 [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2366>
100. Guthmann J, Abiteboul D. Vaccinations chez les soignants des établissements de soins de France, 2009. Couverture vaccinale, connaissances et perceptions vis-à-vis des vaccinations, rapport final [Internet]. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011 sept

[cité 3 févr 2018] p. 76. Disponible sur:
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7347

101. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux obligations vaccinales des professionnels de santé [Internet]. 2016 oct [cité 2 mars 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20160927_obligationsvaccinalesprosante.pdf
102. Organisation mondiale de la santé. Syndrome de Guillain-Barré [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2016 [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/fr/>
103. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le syndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2009 oct [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80c13b0df57cbfafa5551a115d8c402f.pdf
104. Favereau E. En raison de dévoiements et de crises mal gérées, une défiance s'est installée. Libération [Internet]. 9 avr 2014 [cité 20 févr 2018]; Disponible sur: http://www.liberation.fr/societe/2014/04/09/en-raison-de-devoiements-et-de-crises-mal-gerees-une-defiance-s-est-installee_994463
105. Sénecat Adrien. Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques : non, la justice européenne n'a pas reconnu le lien [Internet]. Le Monde. 2017 [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: http://abonnes.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/07/12/vaccin-contre-l-hepatite-b-et-sclerose-en-plaques-non-la-justice-europeenne-n-a-pas-reconnu-le-lien_5159670_4355770.html
106. Astier A. Vaccin de la rougeole et autisme : les séquelles d'une fraude [Internet]. Allodocteurs. 2015 [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/vaccins/vaccin-de-la-rougeole-et-autisme-les-sequelles-d-039-une-fraude_15701.html
107. Sansonetti Philippe. Vaccins - Pourquoi ils sont indispensables. Odile jacob. Paris; 2017. 222 p.
108. La narcolepsie avec cataplexie : une maladie auto-immune ? Med Sci. 24 déc 2014;30(12):1136-43.
109. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers G, Overeem S, Mayer G, et al. DQB1 Locus Alone Explains Most of the Risk and Protection in Narcolepsy with Cataplexy in Europe. Sleep. 1 janv 2014;1(37):19-25.
110. Tolou Hugues. Narcolepsie : il y a presque toujours une cause génétique, et les facteurs déclenchants pourraient être variés [Internet]. mesvaccins.net. 2014 [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5036-narcolepsie-il-y-a-presque-toujours-une-cause-genetique-et-les-facteurs-declenchants-pourraient-etre-varies>

111. Santé publique France. Vaccination info service [Internet]. vaccinationinfoservice.fr. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.vaccination-info-service.fr/>
112. Agence nationale de sécurité du médicament et des autres produits de santé. Informations de sécurité - Ruptures de stock des médicaments [Internet]. [cité 22 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>
113. Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain [Internet]. Journal officiel, n°0228 sept 28, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=&categorieLien=id>
114. Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures [Internet]. Ordre national des pharmaciens. 2017 [cité 1 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
115. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Tensions d'approvisionnement des vaccins combinés contenant la valence coqueluche [Internet]. 2015 [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Tensions_approvisionnement_vaccins_combines_coqueluche.pdf
116. AFP. Les vaccins pédiatriques: simples à administrer mais compliqués à produire. L'express [Internet]. 9 juill 2016 [cité 10 janv 2018]; Disponible sur: http://www.lexpress.fr/actualites/1/actualite/les-vaccins-pediatriques-simples-a-administrer-mais-compliques-a-produire_1810773.html
117. Esquerre Blandine. Peut-on éviter les ruptures de stocks vaccinaux? Journal International de Médecine [Internet]. 7 oct 2016 [cité 4 janv 2017]; Disponible sur: http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/peut_on_eviter_les_ruptures_de_stocks_vaccinaux__161442/document_actu_pro.phtml
118. Haut Conseil de la santé publique. Avis Actualisation de l'avis du 15 juin 2015 relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A [Internet]. Paris; 2016 mai p. 7. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20160519_vaccinhepAoptimutilispenurie.pdf
119. Menin G. Information importante destinée aux professionnels de santé des PMI, CLAT, maternités et centres de vaccination. Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire d'un Vaccin BCG initialement destiné au marché polonais pour pallier la rupture de stock de la spécialité VACCIN BCG SSI. 2017.

120. mesvaccins.net. Mon carnet de vaccination électronique [Internet]. mesvaccins.net. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/patient_account/new?
121. Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret n°2017-985 du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière [Internet]. Journal officiel, n°0110 mai 10, 2017. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034676756
122. Ordre national des pharmaciens. Expérimentation de la vaccination à l'officine [Internet]. Ordre national des pharmaciens. 2017 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>
123. Lefort Laurent. Vaccination antigrippale en officine : le premier bilan d'Agnès Buzyn et Carine Wolf-Thal. Le Moniteur des Pharmacies [Internet]. 25 janv 2018 [cité 26 févr 2018]; Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/vaccination-antigrippale-en-officine-le-premier-bilan-d-agnes-buzyn-et-carine-wolf-thal.html>
124. Drouadaine A. Vaccination contre la grippe en officine : la couverture vaccinale en hausse. Le Moniteur des Pharmacies [Internet]. 22 mars 2018 [cité 26 mars 2018]; Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180322-vaccination-anti-grippe-en-officine-la-couverture-vaccinale-en-hausse.html#>
125. Favereau E. L'arrêt équivoque du vaccin de l'hépatite B. En suspendant la vaccination en 6e, Kouchner relance les suspicions. Libération [Internet]. 2 oct 1998 [cité 23 déc 2017]; Disponible sur: http://www.liberation.fr/societe/1998/10/02/l-arret-equivoque-du-vaccin-de-l-hepatite-b-en-suspendant-la-vaccination-en-6e-kouchner-relance-les-s_249755

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

TITRE

La vaccination, un enjeu collectif et individuel

RESUME

Le vaccin est un médicament particulier, contenant un agent ou une fraction d'agent pathogène et permettant après administration chez un individu de provoquer une immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps.

La découverte de la vaccination est une très grande avancée scientifique. Avec sa généralisation, elle permet de diminuer considérablement le taux de mortalité.

Cependant depuis sa mise en œuvre, la vaccination est sujette à débat. De nombreuses oppositions existent, attribuant par erreur certains effets indésirables aux vaccins : l'autisme et le vaccin ROR, le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques... Les conservateurs et stabilisants des vaccins sont aussi ciblés par ces attaques. Ce lobbying anti-vaccin a des conséquences sur la couverture vaccinale en France. En effet, depuis quelques années on observe la recrudescence de pathologie comme la rougeole que l'on croyait en voie de disparition.

Face à cette situation, les pouvoirs publics ont décidé de réagir en élargissement temporairement l'obligation vaccinale.

Mais il est aussi indispensable de redonner confiance en la vaccination pour pouvoir espérer une amélioration de la couverture vaccinale. Pour cela, il est notamment primordial de communiquer davantage, de rendre les vaccins disponibles, de proposer des expérimentations comme la vaccination à l'officine.

Interlocuteur privilégié des patients, le pharmacien a aussi un rôle crucial à jouer.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

Vaccination ; Pharmacien ; Controverses ; Enjeu ; Couverture vaccinale

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux – Collège Sciences de la Santé
146 Rue Léo Saignat
33076 Bordeaux