



**HAL**  
open science

# La vaccination et le calendrier vaccinal français

Florine Flamand

► **To cite this version:**

Florine Flamand. La vaccination et le calendrier vaccinal français. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03269088

**HAL Id: dumas-03269088**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269088>**

Submitted on 23 Jun 2021

**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 LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Décembre 2020

Par Florine Flamand

Née le 01/12/1988 à Saint-Quentin

**LA VACCINATION ET LE CALENDRIER  
VACCINAL FRANÇAIS**

**JURY :**

Président : Mr Mentaverri Romuald, Professeur d'Université

Membres : Mr Mairesse Gilles, Directeur de thèse

Me Ganaye Coralie, Docteur en pharmacie

## Remerciements

A Monsieur Romuald Mentaverri,

Je suis très honorée de vous avoir comme Président de mon jury, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Gilles Mairesse,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail de fin d'étude.

Merci de m'avoir soutenue et accompagnée tout au long de cette thèse. Vous avez toujours été présent et disponible pour répondre à mes questions et me donner des conseils.

A Madame Coralie Ganaye Capron,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. En deuxième année de Pharmacie, j'ai eu le plaisir de te rencontrer et une simple conversation a débouché sur une belle amitié. Tous nos moments passés ensemble resteront inoubliables.

A toute l'équipe de la pharmacie d'Isle et bien sûr ma maman qui m'a accompagnée de la meilleure des façons pour le début de ma vie professionnelle.

A mes parents,

Merci aux meilleurs parents du monde, Catherine et Vincent, vous êtes formidables. Si je suis docteur en pharmacie aujourd'hui, c'est définitivement grâce à vous. Merci de m'avoir encouragée et soutenue durant ces longues années d'études ainsi que durant la rédaction de ce travail.

A mon frère Charles,

Pour nos moments partagés en colocation, nos goûters, nos soirées et nos heures de travail partagées à se soutenir mutuellement.

Un grand merci à tous mes amis rencontrés à l'université d'Amiens et qui ont fait de ces années de grands moments de rigolade et d'apprentissages : Sylvie, Jimmy, Philippe, Clément, Claire, Mathilde, Alexia et tous les autres. Sans vous, les années auraient été plus ternes !

Enfin merci à mes amis de longue date : Marie-Estelle, Eva, Charlotte, David, Benjamin, Julien, Cristina, Thibault, Alain et tous les autres. Vous avez toujours été à mes côtés dans les bons et les moins bons moments et je souhaite que cela continue pour toujours.

A mes collègues,

Un grand merci à vous tous, j'ai pu apprendre à vos côtés.

A Rodolphe,

Tout simplement merci d'avoir fait le pari de l'avenir avec moi.

Une page se tourne et un nouveau chapitre commence... Merci à tous !

## Table des matières

Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : LA VACCINATION : GÉNÉRALITÉS .....	2
I. Histoire de la vaccination .....	2
A. La variolisation.....	2
B. La vaccination Jennérienne.....	3
C. Les premiers vaccins créés en laboratoire.....	3
D. La fin de la variole : le plus beau succès de la vaccination .....	5
II. Immunologie des vaccins .....	6
A. La réponse immunitaire .....	6
1. L'immunité innée.....	6
2. L'immunité adaptative .....	8
3. La mémoire immunitaire .....	12
4. La réponse vaccinale.....	13
B. Les différents types de vaccins.....	15
1. Les vaccins vivants atténués .....	15
2. Les vaccins inactivés.....	16
a) Vaccins à germes entiers .....	16
b) Vaccins sous-unitaires.....	17
III. Principales pathologies à prévention vaccinale .....	19
A. La diphtérie.....	19
B. Le tétanos.....	19
C. La poliomyélite.....	21
D. La coqueluche .....	22
E. L'hépatite B .....	22
F. Les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib) .....	23
G. Le pneumocoque .....	24
H. L'infection à Méningocoque C.....	24
I. La rougeole.....	25
J. Les oreillons.....	26
K. La rubéole .....	27
L. La grippe .....	27
IV. Le calendrier vaccinal français.....	29
A. Principe.....	29
B. La vaccination du nourrisson.....	30
C. La vaccination de l'enfant et de l'adolescent .....	32
D. La vaccination de l'adulte .....	35
E. La vaccination des populations particulières et à risque.....	38
CHAPITRE 2 : DE LA CONCEPTION À LA COMMERCIALISATION DU VACCIN .....	43
I. La recherche et le développement clinique .....	43
A. La phase exploratrice .....	43
B. La phase préclinique .....	44
C. La phase clinique .....	44

II.	L'autorisation de mise sur le marché.....	46
A.	Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché.....	46
B.	Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché .....	47
C.	Les vaccins commercialisés en France.....	48
III.	Le cycle de fabrication .....	49
A.	La production de la substance active.....	49
B.	La production pharmaceutique.....	50
C.	Le contrôle des vaccins.....	51
D.	La distribution .....	51
E.	Les ruptures de stock .....	51
IV.	La composition des vaccins .....	52
A.	Les substances actives .....	52
B.	Les adjuvants.....	52
C.	Les excipients.....	53
D.	Les résidus de fabrication.....	54
V.	Les voies d'administration.....	54
A.	La voie sous-cutanée.....	55
B.	La voie intramusculaire.....	55
C.	La voie intradermique.....	56
D.	Les voies orales et nasales.....	56
VI.	La pharmacovigilance .....	56
A.	Les systèmes d'alerte.....	56
1.	Les notifications spontanées.....	57
2.	La pharmaco-épidémiologie.....	57
B.	Les contre-indications.....	58
C.	Les effets indésirables.....	59
1.	Les effets indésirables fréquents.....	59
2.	Les divers incidents hypothétiques liés aux vaccins.....	59
CHAPITRE 3 : LES ENJEUX DE LA VACCINATION AUJOURD'HUI.....		61
I.	La politique vaccinale en France .....	61
A.	Élaboration de la politique vaccinale.....	61
B.	Organismes et instances participant à l'élaboration de la politique vaccinale .....	62
C.	La prise en charge des vaccinations .....	64
D.	Evaluation et suivi de la politique vaccinale.....	64
II.	Les vaccinations obligatoires et recommandées .....	65
A.	Vaccinations obligatoires.....	65
B.	Vaccinations recommandées.....	66
C.	Les dispositions réglementaires .....	66
D.	La responsabilité et les indemnisations.....	67
III.	Un moyen efficace et essentiel de protection .....	68
A.	Un moyen de prévention.....	68
1.	La couverture vaccinale.....	69
2.	Eradication des maladies .....	70
3.	Mesures de prévention .....	71
B.	L'efficacité vaccinale .....	71

IV. Les nouvelles dispositions en matière de vaccination .....	73
A. La vaccination par les pharmaciens .....	73
B. L'informatisation des données .....	74
1. Le dossier pharmaceutique (DP).....	74
2. Le carnet de vaccination électronique .....	76
C. Les outils de communications .....	76
Conclusion .....	79
Bibliographie .....	80
Annexes.....	88

## Liste des abréviations

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

Ca : Coqueluche

CD : Cellule Dendritique

CEESP : Commission d'Évaluation Économique de la Santé Publique

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à usage Humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CT : Commission de la Transparence

CTV : Comité Technique des Vaccinations

CVE : Carnet de vaccination électronique

DP : Dossier pharmaceutique

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

EI : Effet Indésirable

EM : Etat Membre

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FNEIPS : Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information Sanitaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

Hib : Haemophilus influenzae de type b

Ig : Immunoglobulines

IIM : Infection Invasive à Méningocoque

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

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MALT : Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses

NK : Cellule Tueuse Naturelle (Natural Killer)  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMI : Protection Maternelle et Infantile  
PRP : Polyribosyl Ribitol Phosphate  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SNDS : Système National des données de santé  
VHB : Virus de l'Hépatite B  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des illustrations

Figure 1 : L'un des derniers cas de variole observé en Inde, à Calcutta (1975) (10).....	5
Figure 2 : Cellules intervenant dans l'immunité innée (13) .....	7
Figure 3 : Relation antigène – anticorps (14).....	9
Figure 4 : Schéma des immunités active et passive.....	9
Figure 5 : Schéma de l'immunité humorale et cellulaire (13).....	10
Figure 6 : Réponses immunologiques primaire et secondaire (17) .....	13
Figure 7 : Comparaison de la réponse immunitaire humorale provoquée par la rougeole naturelle et par le vaccin contre la rougeole (21) .....	16
Figure 8 : Réponse immunitaire due à un vaccin inactivé entier ou un vaccin à protéines purifiées .....	17
Figure 9 : Calendrier simplifiée des vaccinations 2020 (37).....	29
Figure 10 : Calendrier vaccinal chez le nourrisson en population générale.....	31
Figure 11 : Calendrier vaccinal chez l'enfant et l'adolescent en population générale.....	34
Figure 12 : Vaccination chez l'adulte, hors populations particulières à risque.....	37
Figure 13 : Schémas vaccinaux recommandés en France chez les sujets à risque.....	42
Figure 14 : Les différentes étapes du développement des vaccins. (40).....	44
Figure 15 : Le cycle de fabrication des vaccins (LEEM 2016) .....	49
Figure 16 : Les différentes voies d'administration des vaccins injectables (53) .....	55
Figure 17 : L'intérêt collectif de la vaccination (79).....	68
Figure 18 : Les objectifs du Dossier Pharmaceutique. (89) .....	75
Figure 19 : Affiche sur la vaccination (Cespharm) .....	77

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Dates de développement des différents vaccins (9).....	4
Tableau 2 : Comparaison de l'immunité innée et adaptative.....	12
Tableau 3 : Classification des différents vaccins (23).....	18
Tableau 4 : Conduite à tenir en cas de plaie (25).....	20
Tableau 5 : Tableau des vaccins commercialisés présents dans les recommandations vaccinales générales (hors voyages et situations particulières).....	48
Tableau 6 : Les principaux contrôles du produit fini. (46).....	51
Tableau 7 : Tableau de l'impact épidémiologique des vaccinations introduites dans le calendrier vaccinal du nourrisson avant 2000 en France.....	72

## Introduction

Les maladies infectieuses peuvent être évitées grâce à un acte simple : la vaccination. Son objectif est d'assurer une immunité contre différentes pathologies pour chaque individu afin d'obtenir une protection optimale d'un point de vue individuel mais également collectif.

Selon une estimation de l'OMS, 3 millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde par la vaccination. A l'exception de la fourniture d'eau potable, on peut dire qu'aucun progrès n'a eu une incidence aussi forte sur la réduction de la mortalité causée par les maladies infectieuses.

Pourtant cette pratique qui a révolutionné la vie des hommes est depuis quelques années remise en question par les patients. La couverture vaccinale en France n'atteint pas les objectifs fixés et certaines maladies à prévention vaccinale resurgissent entraînant des hospitalisations et des décès dans les cas les plus graves.

Victimes de polémiques médiatiques, la vaccination a entraîné une certaine défiance de la population mais aussi de certains professionnels de santé. Les vaccins ne sont pas des médicaments comme les autres, ils sont étroitement liés à la santé publique et à la notion de confiance.

Le calendrier vaccinal en France commença par des obligations vaccinales permettant d'atteindre rapidement des taux de couvertures vaccinales élevés et de faire disparaître des épidémies. Les obligations furent levées et remplacées par des recommandations qui devraient permettre de maintenir le taux de couverture vaccinal nécessaire pour protéger la population.

Depuis la pandémie de grippe A H1N1 en 2009, la réticence des français à l'égard des vaccins semble augmenter. Dans un constat de couverture insuffisante sur les vaccins recommandés et afin de restaurer la confiance dans le calendrier vaccinal, l'extension à 11 vaccins obligatoires pour les enfants a été promulguée par la loi du 30 décembre 2017 ainsi que la vaccination antigrippale dans les pharmacies d'officines.

# CHAPITRE 1 : LA VACCINATION : GÉNÉRALITÉS

## I. Histoire de la vaccination

Si le principe de la vaccination qui consiste à introduire un micro-organisme atténué ou tué à des personnes saines afin que l'organisme s'en protège, fait partie aujourd'hui de notre quotidien. Il a fallu des siècles de découverte avant de valider cette pratique aujourd'hui courante.

### A. La variolisation

L'histoire de la vaccination commence avec la variole, aussi appelée la « petite vérole », maladie infectieuse virale éruptive très contagieuse présente depuis l'Antiquité. Cette maladie était bien connue du grand public de part ses manifestations cliniques caractéristiques et les séquelles qu'elle engendrait (cicatrices indélébiles, cécité...). Le monde entier fut progressivement atteint de la variole, provoquant de manière imprévisible des bouleversements historiques et politiques, faisant d'elle un problème de santé publique majeur. Au XVIIIème et XIXème siècle, au moins 80 % des humains contractaient la maladie qui, quand elle ne tuait pas, défigurait ou estropiait à vie. (1)

Les premières tentatives pour induire une immunité vis-à-vis de la variole peuvent être attribuées aux chinois à partir du XIème siècle qui constatent que les malades qui survivent aux épidémies, résistent mieux aux épidémies suivantes. C'est en se basant sur ce principe que des méthodes de prévention de la variole furent développées. La principale technique mise en œuvre était l'insufflation dans le nez d'une poudre préparée à partir de pustules varioliques desséchées. Les patients sains avaient l'espoir de ne développer qu'une forme atténuée de la maladie et ainsi, être protégés d'une future agression de la véritable variole. Cette méthode fonctionnait dans un certain nombre de cas mais d'autres personnes se retrouvaient atteintes d'une forme complète de la variole. Une autre méthode, parfois utilisée dans le même but, consistait à faire porter des vêtements de personnes atteintes de la variole à des personnes saines. (2) (3)

Au début du XVIIIème siècle en Europe, apparut un nouveau procédé de prévention : la variolisation ou inoculation préventive importée d'Orient par la femme de l'ambassadeur d'Angleterre, Lady Mary Wortley Montagu. La variolisation consistait à prélever de la lymphe issue de pustules fraîches pour l'inoculer par scarification chez un sujet sain. L'objectif était de faire inoculer l'agent infectieux à des patients sains afin de provoquer chez eux une infection bénigne, qui permettrait ensuite d'être immunisé à vie contre la maladie. Cependant, la variolisation n'était pas une procédure sans risques, en effet, si la lymphe inoculée était trop virulente, les personnes saines désirant se prémunir de la variole pouvaient se retrouver atteintes par cette maladie. Environ 2 à 3% des personnes variolisées mouraient de la variole ou d'autres maladies transmises lors de l'inoculation (syphilis, tuberculose). Malgré les risques, la mortalité associée à la variolisation était 10 fois inférieure à celle associée à la variole naturelle. (2) (4)

## **B. La vaccination Jennérienne**

Vers la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, un médecin de campagne anglais, Edward Jenner, fait une découverte importante : une maladie bénigne des vaches, la vaccine aussi appelée le cowpox, ressemble à la variole. Il constata que les fermières en contact régulier avec le virus de la vaccine en raison de leur métier, ne contractaient jamais la variole lors des épidémies. La vaccine semblait ainsi prémunir contre la variole humaine.

Le 14 mai 1796, il décida de vérifier son observation et inocula donc, par scarification à un garçon de 8 ans nommé James Phipps, le pus d'une pustule prélevé chez une paysanne atteinte de vaccine, Sarah Nelmes. Des lésions bénignes apparurent comme attendu et, quelques mois plus tard, Jenner inocula la variole au jeune garçon qui n'en fut pas affecté. L'enfant était donc protégé contre la maladie.

Edward Jenner avait ainsi mis en évidence l'immunité croisée entre deux virus : celui de la vaccine et celui de la variole. (5)

Il répéta cette expérience à plusieurs reprises avec succès, qu'il nomma la vaccination, en s'inspirant des noms latins *vacca* qui signifie vache et de *vaccinia* qui signifie vaccine. Ses travaux furent publiés en 1798 et diffusés dans le monde entier donnant lieu à l'organisation de grandes campagnes de vaccination antivariolique.

Le procédé de variolisation disparaît peu à peu au profit de la méthode de vaccination de Jenner, un moyen de prévention, efficace et sûr.

La vaccination était une pratique révolutionnaire dans le sens où l'on conférait une protection vis-à-vis d'une maladie mortelle en inoculant une autre maladie bénigne pour l'homme. (6)

## **C. Les premiers vaccins créés en laboratoire**

Il a fallu attendre près d'un siècle pour voir la vaccination se développer et prendre son envol grâce aux travaux de Louis Pasteur en France et de Robert Koch en Allemagne qui ont établi que les micro-organismes étaient la cause des maladies infectieuses.

Dans ses recherches sur le choléra des poules, Pasteur fit le constat suivant : l'injection d'une dose de culture bactérienne vieillie de plusieurs semaines ne tuait plus les poules. En leur administrant ensuite une dose d'une culture fraîche, normalement mortelle, elles restaient en vie. En somme, une dose de culture bactérienne âgée protégeait contre la maladie causée par la culture fraîche du même micro-organisme.

Pasteur franchit un pas décisif en 1879 en découvrant le premier vaccin atténué artificiel, constitué, non pas d'un organisme proche de celui qui provoque la maladie, mais de la même souche ayant perdu sa virulence.

En 1881, il énonçait le principe de la vaccination comme étant : « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle. » (7)

Ainsi, Pasteur commence « l'atténuation de la virulence en laboratoire » de micro-organismes en les séchant, les chauffant, les exposant à l'oxygène ou à des animaux différents. Le premier vaccin humain, antirabique a été développé de cette manière ; il a été cultivé dans une moelle épinière de lapin et atténué par exposition à l'air libre.

Le 6 juillet 1885, Pasteur appliqua, pour la première fois, une vaccination antirabique au petit Joseph Meister sévèrement mordu par un chien enragé. Le succès de cette vaccination apporta une notoriété mondiale à Pasteur d'une part, et popularisa la vaccination auprès du grand public d'autre part.

Depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, d'importantes découvertes concernant les maladies infectieuses ont eu lieu. Le XX<sup>ème</sup> siècle a vu apparaître un grand nombre de vaccins différents (Tableau 1) au gré des avancées en immunologie et microbiologie. En effet, la composition des vaccins s'est enrichie à cette période avec les vaccins vivants atténués, à germes entiers inactivés, sous unitaires (anatoxines, protéique, polyosidique, polyoside conjugué) et les vaccins recombinants, issu du génie génétique.

Les avancées scientifiques et technologiques majeures sont également à l'origine de l'essor de la vaccination au niveau mondial. (8)

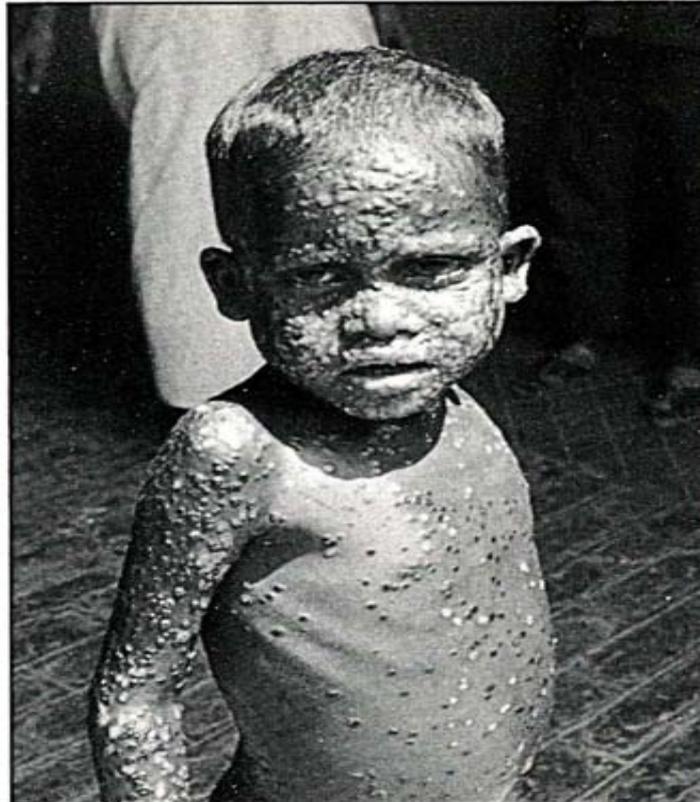
Année	Vaccin développé
<b>xviii<sup>e</sup> siècle</b>	
1798	Variole
<b>xix<sup>e</sup> siècle</b>	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
<b>xx<sup>e</sup> siècle</b>	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae b</i> conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
<b>xxi<sup>e</sup> siècle</b>	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

**Tableau 1 : Dates de développement des différents vaccins (9)**

#### **D. La fin de la variole : le plus beau succès de la vaccination**

Le 8 mai 1980, la commission mondiale (OMS) annonça que l'éradication de la variole est réalisée dans le monde entier (Figure 1). Depuis, la vaccination antivariolique a été partout supprimée et la fabrication du vaccin, prohibée. De ce fait, la vaccination obligatoire puis de la revaccination est abrogée en France en 1984.

D'autres campagnes internationales ont vu le jour comme celles contre la poliomyélite ou la rougeole.



**Figure 1 : L'un des derniers cas de variole observé en Inde, à Calcutta (1975) (10)**

Les objectifs vaccinaux sont passés de la protection individuelle à celle de la société, et l'éradication de pathologies infectieuses est devenue une réalité avec la variole. Les vaccins développés au cours de l'histoire ont permis de lutter contre de nombreux désastres épidémiques tels que celui de la peste, du tétanos, de la tuberculose ou encore de la poliomyélite. (11)

Aujourd'hui, la vaccination est entrée dans les mœurs et est considérée comme un pilier de la médecine préventive.

## **II. Immunologie des vaccins**

La vaccination a pour but de préparer l'organisme à déclencher rapidement des moyens de défense spécifiques contre un agent infectieux donné.

### **A. La réponse immunitaire**

Le système immunitaire est constitué par un ensemble d'organes, cellules et molécules responsables de l'immunité dont les fonctions sont de préserver l'intégrité de l'organisme lors des agressions externes (ex : infection) ou internes (ex : tumeur). Ces agresseurs présentent à leur surface ou sécrètent des molécules considérées comme étrangères, les antigènes (Ag). Le système immunitaire est capable de différencier les antigènes, détecte leur intrusion dans l'organisme et permet de développer une réponse immunitaire.

Le système immunitaire est constitué de cellules mobiles (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) qui parcourent l'organisme et de cellules fixes formant les organes lymphoïdes. Les organes lymphoïdes sont dits « primaires » ou « secondaires ».

Les organes lymphoïdes primaires sont les sites de production et de développement de nos cellules immunitaires. La moelle osseuse, organe lymphoïde primaire, est le lieu principal de fabrication des globules blancs, dont les lymphocytes. Les lymphocytes qui poursuivent leur maturation dans la moelle osseuse sont les lymphocytes B.

Le deuxième organe lymphoïde primaire est le thymus qui est le lieu de différenciation, sélection et maturation des lymphocytes T.

Les organes lymphoïdes secondaires sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu de coopération cellulaire aboutissant à la réponse immunitaire adaptative. On distingue parmi eux la rate, les ganglions lymphatiques ou le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) comme par exemple dans le tractus digestif, les plaques de Peyer, l'appendice ou les amygdales.

Pour assurer sa protection, l'organisme dispose de deux types de mécanisme de défense : l'immunité innée qui entre en action rapidement, mais n'est pas spécifique à un agresseur en particulier et l'immunité adaptative, une défense acquise qui, bien qu'elle soit moins rapide, est spécifique et dotée d'une mémoire. (12)

#### **1. L'immunité innée**

L'immunité innée, aussi appelée immunité naturelle, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène : tout corps étranger (le non soi) provoque une réaction immunitaire. Elle est mise en jeu immédiatement, dès la naissance et est fonctionnelle 4 jours (96 heures) en attendant que l'immunité adaptative devienne opérationnelle. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non soi.

L'immunité innée met en jeu deux lignes de défense : les défenses externes et les défenses internes.

### Les défenses externes

La plupart des agents infectieux ne peuvent pas traverser la peau ni les muqueuses grâce aux barrières physiques et biochimiques de l'organisme :

- la barrière physique, mécanique constituée de la peau et des muqueuses ;
- la barrière chimique présentant des protéines et des peptides antimicrobiens tels que les enzymes digestives, acide gastrique, les acides gras de la peau, la salive, les larmes ;
- la barrière biologique (flore commensale qui empêche la multiplication d'autres pathogènes par compétition pour les éléments nutritifs ou en empêchant leur adhésion).

### Les défenses internes

La ligne de défense interne permet la lutte contre les agresseurs ayant réussi à pénétrer dans l'organisme. Les cellules de l'immunité innée sont les cellules polynucléées et les cellules mononucléées (Figure 2).

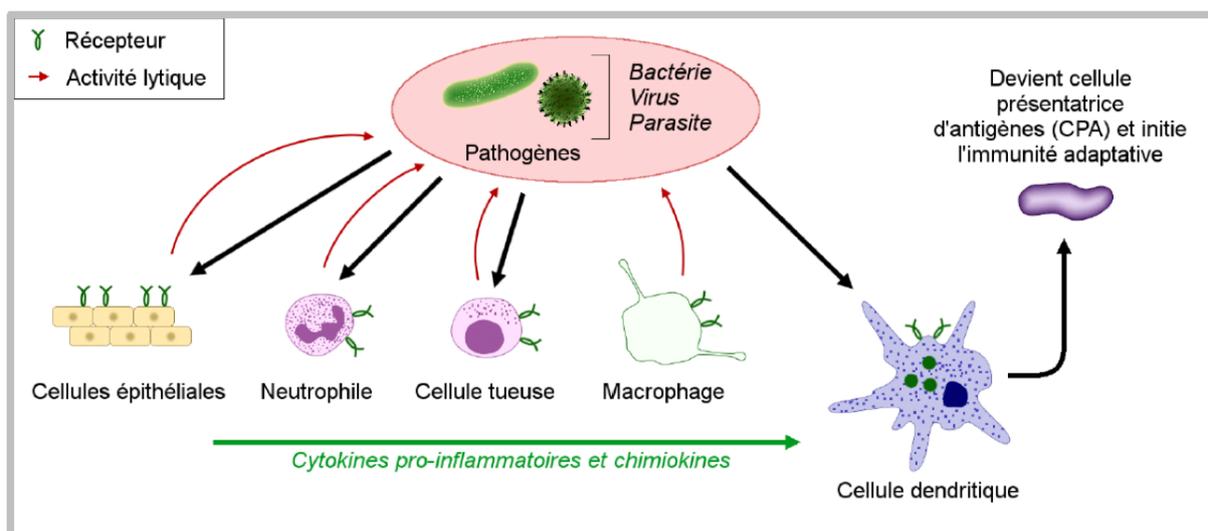


Figure 2 : Cellules intervenant dans l'immunité innée (13)

### Les cellules polynucléées : neutrophiles, éosinophiles et basophiles

Les polynucléaires se divisent en trois lignées distinctes :

- les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans la circulation sanguine. Ce sont essentiellement des cellules phagocytaires qui jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë ;
- les polynucléaires éosinophiles jouent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité (réponse immunitaire disproportionnée par rapport à la dangerosité de l'intrus) ;

- les polynucléaires basophiles libèrent de l'histamine, participent aux réactions allergiques et produisent des substances qui attirent les neutrophiles et les éosinophiles vers une région spécifique afin de combattre l'infection.

***Les cellules mononucléées : monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules tueuses (NK)***

Elles regroupent les cellules présentatrices de l'antigène (CPA : phagocytes, monocytes/macrophages et cellules dendritiques) et les cellules tueuses naturelles (lymphocytes NK) :

- les monocytes circulent dans la circulation sanguine ou adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus. Ils donnent alors naissance aux macrophages qui sont présents uniquement dans les tissus et les organes comme la rate, la moelle osseuse et le foie. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires ;
- les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles, capables d'activer des lymphocytes T naïfs (lymphocyte qui n'a pas encore rencontré l'antigène spécifique et donc n'a pas eu la possibilité d'être activé par lui, ni d'être différencié en cellule effectrice ou cellule mémoire). Le rôle des cellules dendritiques est de capter les antigènes en périphérie et de les transporter vers les organes lymphoïdes secondaires pour initier les réponses immunitaires adaptatives ;
- les lymphocytes NK ou cellules « natural killer » (cellules tueuses) reconnaissent des cellules tumorales ou infectées, et produisent des substances chimiques (cytokines) qui endommagent et détruisent les cellules cancéreuses.

L'activation du système immunitaire inné constitue la réponse inflammatoire au site de l'agression, avec ou sans symptôme systémique comme la fièvre. En effet, l'inflammation se traduit par une dilatation des vaisseaux sanguins et une infiltration importante de cellules immunitaires nouvellement recrutées afin de prévenir l'extension de l'infection et de réparer les tissus lésés.

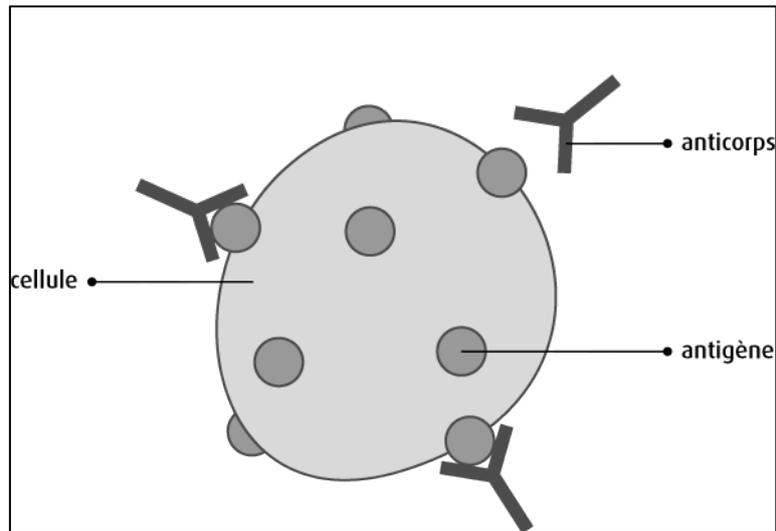
L'immunité innée possède un système de reconnaissance et de défense relativement invariable. Cette immunité n'est pas durable mais très importante car ce temps va permettre à la réponse immunitaire adaptative de se mettre en place et va influencer le type de réponse adaptative qui va se développer.

## **2. L'immunité adaptative**

L'immunité adaptative aussi appelée immunité acquise ou spécifique, intervient dans un second temps (4 jours environ) mais elle est conçue spécifiquement contre l'antigène et surtout dotée d'une mémoire. C'est la raison pour laquelle le fait d'avoir subi certaines maladies (comme la rougeole ou les oreillons) nous immunise dans 90 % des cas contre une seconde attaque.

### ***Relation antigène - anticorps***

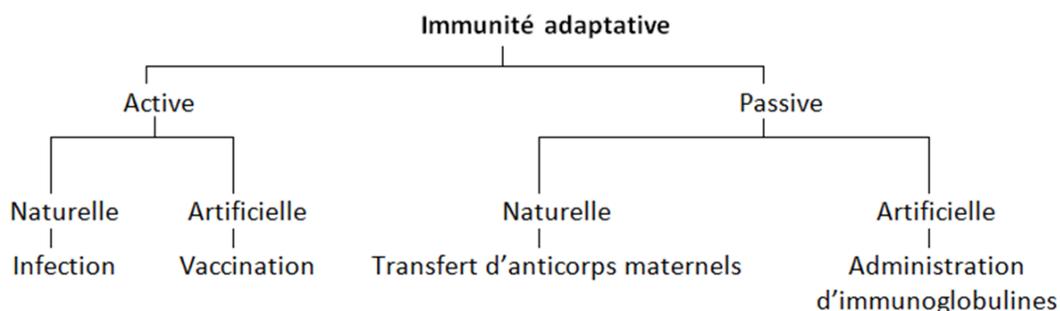
Pour déclencher cette réponse spécifique, deux types de molécules sont indispensables : un antigène et un anticorps (Figure 3).



**Figure 3 : Relation antigène - anticorps (14)**

- Un antigène : c'est une substance située à la surface des cellules et capables de provoquer une réponse immunitaire telle que la production d'anticorps spécifiques. Un antigène peut être n'importe quelle substance que l'organisme considère comme étrangère, par exemple les bactéries, les virus, les cellules cancéreuses ou d'autres envahisseurs susceptibles de causer une infection ou une maladie.
- Un anticorps : c'est une protéine (aussi appelée immunoglobuline) produite par un organisme en réponse à une stimulation par un antigène. Mis en présence de l'antigène qui a provoqué sa formation, l'anticorps a la propriété essentielle de se combiner spécifiquement avec lui.

L'immunité adaptative peut être active (naturelle ou artificielle) ou passive (naturelle ou artificielle) (Figure 4) :



**Figure 4 : Schéma des immunités active et passive**

- l'immunité adaptative active naturelle résulte d'une infection alors que l'immunité adaptative active artificielle résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination ;
- l'immunité adaptative passive naturelle se rencontre chez les bébés lors d'un transfert d'anticorps maternels de la mère à l'enfant par le placenta ou le lait maternel. Cette immunité disparaît pendant la première année de vie. L'immunité

adaptative artificielle s'obtient lorsqu'une personne bénéficie d'anticorps produits par un autre organisme humain ou animal. La protection fournie par les immunoglobulines en est un exemple.

A la suite de l'interaction entre un agent infectieux et l'immunité innée, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, surtout dans les ganglions et la rate. Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu :

- l'antigène active directement les lymphocytes B, qui possèdent des récepteurs spécifiques ;
- l'antigène est présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) ce qui activera les lymphocytes effecteurs. (13) (15)

L'immunité adaptative entraîne deux types de réponse immunitaire : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire (Figure 5).

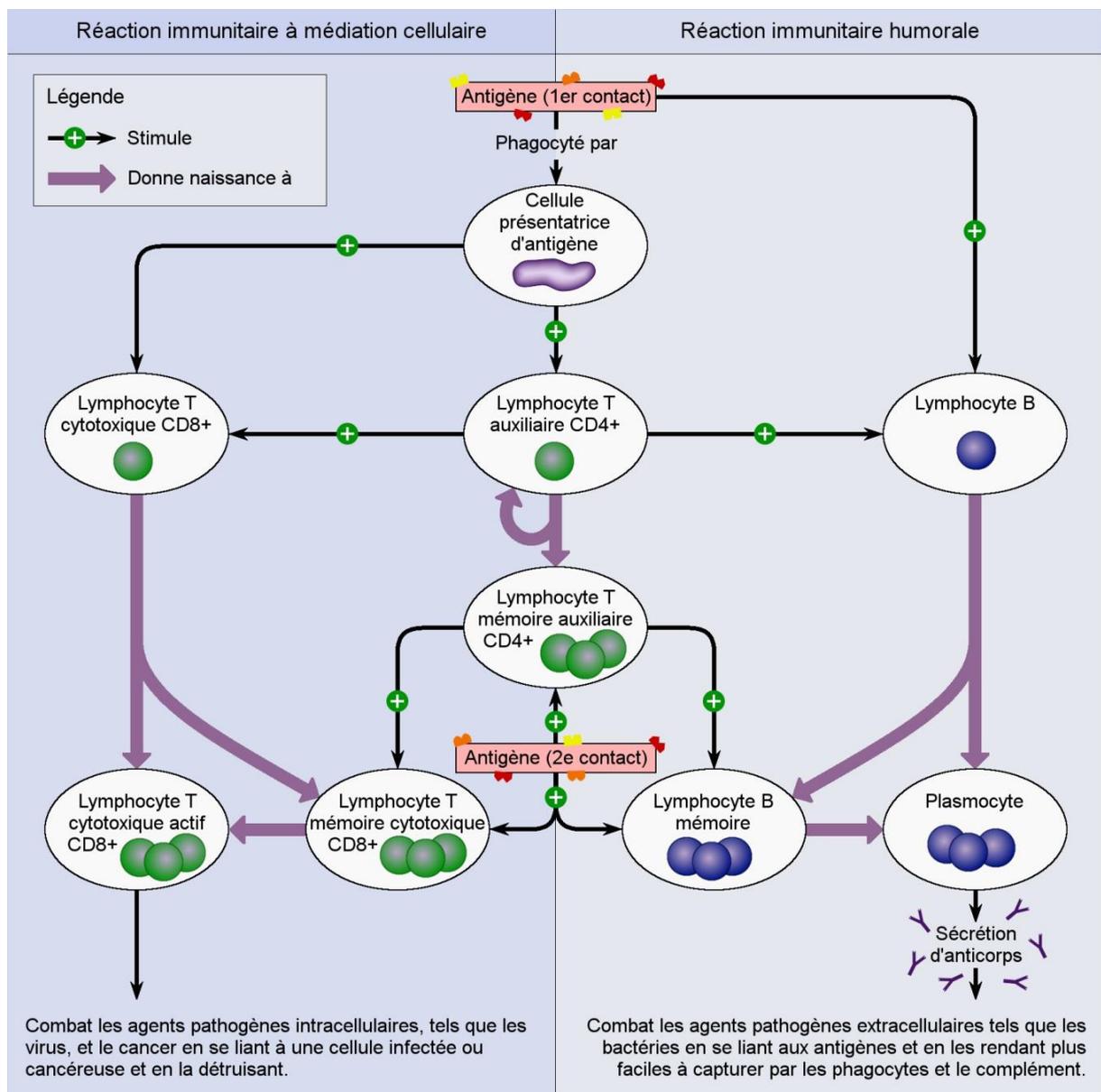


Figure 5 : Schéma de l'immunité humorale et cellulaire (13)

## **L'immunité humorale**

L'immunité humorale repose sur l'interaction anticorps (Ac) – antigènes (Ag).

Elle fait intervenir les lymphocytes B qui ne sont matures qu'à partir de l'âge de deux ans. L'activation des lymphocytes B résulte du contact direct lymphocytes B – antigènes (réponse indépendante des lymphocytes T) et du contact direct entre le lymphocyte B spécifique et un lymphocyte T CD4+ dit « auxiliaire » présentant un fragment antigénique à sa surface après rencontre avec une CPA (réponse dépendante des lymphocytes T).

Les lymphocytes B activés vont se différencier :

- en plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques de l'agent infectieux visant la destruction de l'antigène ;
- en lymphocytes B « mémoire », qui vont se loger dans la moelle osseuse pour poursuivre leur maturation pendant une période de 4 à 6 mois. Ils seront directement réactivés s'il y a un 2<sup>ème</sup> contact avec le même antigène et pourront alors rapidement se différencier en plasmocytes sécréteur d'anticorps spécifiques de cet antigène.

La reconnaissance de l'antigène par l'anticorps s'effectue au niveau des domaines variables des chaînes polypeptidiques (légères ou lourdes) de l'immunoglobuline (Ig). Cinq classes d'anticorps ont été identifiées : IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. Ils ont pour fonction, dès qu'ils sont sécrétés, de neutraliser et d'éliminer les agents infectieux extracellulaires tels que les bactéries et les toxines.

Les anticorps synthétisés sont libres dans le plasma ou fixés sur les muqueuses ce qui permet une réaction immunitaire efficace en fonction du tropisme du micro-organisme pathogène (respiratoire, intestinal...). (16)

## **L'immunité cellulaire**

L'immunité cellulaire est surtout assurée par les lymphocytes T issus du thymus, matures dès la naissance. Elle est mise en jeu quand les agents infectieux sont intracellulaires tels que les virus.

L'antigène est présenté aux lymphocytes T CD8+ dits « cytotoxiques » ainsi qu'aux lymphocytes T CD4+ dits « auxiliaires » par les CPA ce qui activera les lymphocytes effecteurs.

Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle important dans la coordination de l'immunité humorale et cellulaire. Ils peuvent soit :

- stimuler les lymphocytes B pour produire une plus grande quantité de plasmocytes, d'anticorps et de lymphocytes B « mémoire » ;
- stimuler les lymphocytes T cytotoxique CD8+ qui se différencient en lymphocytes T cytotoxiques CD8+ actifs afin qu'ils exercent leur fonction lytique. Soit ils se différencient en lymphocytes T mémoires cytotoxiques (CD8+) qui pourront réactiver les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) lors d'un 2<sup>ème</sup> contact avec l'antigène ;
- se différencier en lymphocytes T mémoires auxiliaires CD4+. Lors d'un 2<sup>ème</sup> contact avec l'antigène, ils pourront alors stimuler les lymphocytes B mémoires,

les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ mémoires, ou se redifférencier en lymphocytes T auxiliaires CD4+.

Toutes les réponses immunitaires font intervenir à la fois les mécanismes de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire dont l'implication respective varie selon la nature de l'agent infectieux en cause. (17)

L'immunité innée et l'immunité adaptative sont deux systèmes qui collaborent pour protéger l'organisme (Tableau 2).

	Immunité innée	Immunité adaptative
<b>Temps de mise en place</b>	Rapide	Lente
<b>Éléments de déclenchement</b>	Motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et aux dommages (DAMPs)	Antigènes spécifiques (présentés par les cellules de l'immunité innée)
<b>Spécificité</b>	Motifs retrouvés sur un grand nombre de micro-organisme	Très spécifique : antigène déjà rencontré
<b>Type de réponse</b>	Réponse standardisée : même réponse après exposition ultérieure au même micro-organisme	Mémoire immunologique : réponse plus rapide et plus forte après exposition ultérieure au même micro-organisme
<b>Cellules impliquées</b>	Neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques	Lymphocytes T et B

**Tableau 2 : Comparaison de l'immunité innée et adaptative**

### 3. La mémoire immunitaire

Une des caractéristiques fondamentales et spécifiques de l'immunité adaptative est la mémoire immunitaire. De nombreuses maladies infectieuses ne se produisent qu'une fois dans la vie d'un individu, en dépit du fait que l'exposition aux agents infectieux qui en sont responsables se renouvelle tout au long de la vie. Après la maladie (on parle de primo-infection), le système immunitaire aura la capacité d'éliminer les agents pathogènes avant qu'ils puissent induire les symptômes de la maladie. C'est cette protection acquise après la primo-infection qui correspond à la mémoire immunitaire.

Lors d'un premier contact antigénique, l'organisme développe une réponse immunitaire primaire. Les lymphocytes T et B prolifèrent et génèrent des cellules qui garderont la « mémoire » de cette rencontre (lymphocytes mémoire). Ces lymphocytes possèdent une longue durée de vie. Ceci permettra aux cellules filles de mieux réagir lors d'un

nouveau contact antigénique, en développant une réponse secondaire aussi appelée réponse anamnétique.

En effet, lors d'une seconde exposition à l'antigène, l'organisme possède alors un plus grand nombre de lymphocytes possédant le récepteur spécifique de cet antigène. Cela signifie que même après une période prolongée, pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années voire toute la vie de l'individu, le système immunitaire est capable de mettre en place des moyens de défense plus rapides et plus efficaces vis à vis de l'antigène correspondant.

Ce sont ces mécanismes de mémorisation qui sont à la base du concept de vaccination.

#### 4. La réponse vaccinale

Les réactions primaires, sont celles observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections (Figure 6).

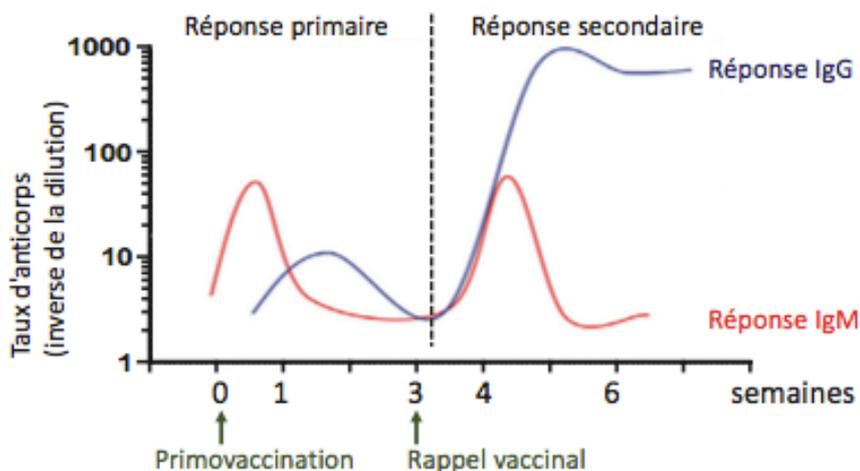


Figure 6 : Réponses immunologiques primaire et secondaire (17)

##### Réponse primaire

Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes : la période de latence, la période de croissance et la période de décroissance.

- la période de latence : qui se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre vingt-quatre heures et deux semaines, en fonction du développement du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé ;
- la période de croissance : le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. En général, la production d'anticorps IgM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement ;

- la période de décroissance : après avoir atteint la concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue : elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG.

### **Réponse secondaire**

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche pour les antigènes protéiques, une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG.

Le taux maximum d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase d'augmentation reste exponentielle mais sa croissance est plus rapide, alors que la phase de décroissance est plus prolongée. Ici, les anticorps vont persister beaucoup plus longtemps, parfois indéfiniment.

L'importance de la réponse secondaire est due à la présence d'une population de lymphocytes à mémoire, qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. (18)

### **L'efficacité des vaccins**

L'efficacité d'un vaccin va dépendre de plusieurs facteurs : réceptivité de l'individu à l'immunogène, capacité de l'individu à stimuler les moyens de défense de son organisme et adaptation de la réponse immunitaire à neutraliser l'agent infectieux.

Les vaccins ne doivent pas être administrés trop tôt ou trop tard chez les nourrissons. A la naissance, ceux-ci sont protégés par des anticorps maternels qui disparaissent rapidement, exposant les enfants à des infections. Certaines vaccinations visant à les immuniser doivent donc survenir plus ou moins rapidement au cours de la première année de vie.

En l'absence d'un premier contact avec une maladie infectieuse immunisante, la protection vis-à-vis d'une maladie s'acquiert lors de l'injection de primo-vaccination. Les concentrations d'anticorps diminuent dans le temps, et pour certaines maladies, des injections de rappels sont nécessaires afin d'entretenir cette protection. Les vaccins non vivants nécessitent ces doses de rappels, à la différence des vaccins vivants atténués.

Le but des injections de rappel est donc de réactiver les lymphocytes mémoires spécifiques afin d'assurer un seuil suffisant de protection. Pour acquérir une immunité protectrice, 2 ou 3 doses vaccinales sont souvent nécessaires. Le délai entre 2 injections doit permettre une amplification de la réponse immune suffisante pour assurer une protection efficace. Ce délai, en général de 4 semaines, correspond au temps de maturation des lymphocytes.

On retrouve les doses de rappel nécessaires à certaines vaccinations dans le calendrier vaccinal en vigueur. Elles sont ajustées en fonction de l'épidémiologie de la maladie et de l'avancée des connaissances scientifiques et médicales.

## **B. Les différents types de vaccins**

Les vaccins sont des médicaments immunologiques définis comme suit par le Code de la Santé Publique (CSP) (19)

Article L5121-1 :

*« Tout médicament consistant en :*

*a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;*

*b) Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ; »*

Les vaccins sont donc des préparations constituées de microbes atténués ou tués (entiers ou fragmentés), administrés à faible dose chez un individu, pour provoquer une réponse immunitaire stimulant la production d'anticorps spécifiques dirigés contre le microbe administré, sans développer la maladie.

On distingue deux grandes catégories de vaccins : les vaccins à agents vivants atténués et les vaccins inactivés.

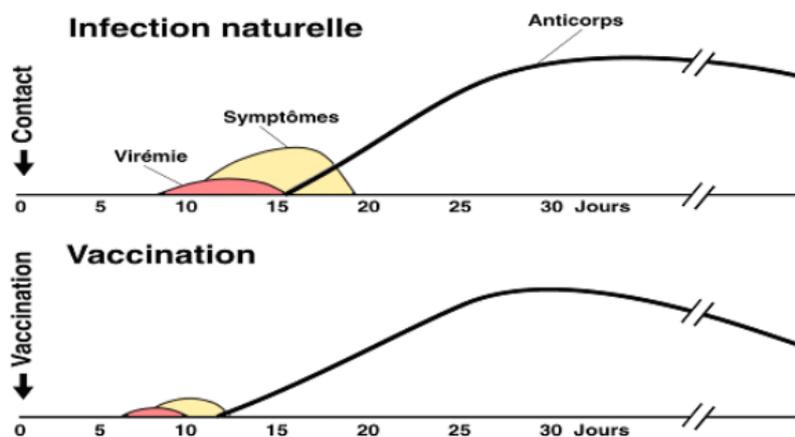
### **1. Les vaccins vivants atténués**

Ce sont des bactéries et surtout des virus qui ont subi une atténuation de leur pouvoir pathogène grâce à des passages répétés sur des milieux de culture de telle manière qu'ils perdent leur pouvoir pathogène tout en conservant leur pouvoir immunogène. Ils restent capables de se multiplier et créent normalement une infection inapparente ou atténuée stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice.

Leur administration provoque une réponse stimulant tout le registre de la réponse immunitaire spécifique. Leur immunogénicité, c'est-à-dire leur potentiel à provoquer une réponse immunitaire, est excellente. La protection qu'ils induisent est proche de celle qui succède à l'infection naturelle, elle est rapidement obtenue (<14 jours après la vaccination), et de longue durée (une dose unique souvent suffisante) (Figure 7).

Cependant, la nature de ces vaccins fait qu'ils ne sont pas dénués de tout risque. En effet, certains agents infectieux peuvent dans de très rares cas redevenir pathogènes à l'image du virus de la poliomyélite (poliovirus dérivés de souches vaccinales) ou être transmis à l'entourage non vacciné d'une personne vaccinée. (20)

Ils sont, en règle générale, contre-indiqués chez certaines catégories de population comme les femmes enceintes et les patients immunodéprimés.



**Figure 7 : Comparaison de la réponse immunitaire humorale provoquée par la rougeole naturelle et par le vaccin contre la rougeole (21)**

Les vaccins vivants atténués actuellement présents dans le calendrier vaccinal sont :

- vaccin bactérien : un seul, le BCG pour lutter contre la tuberculose ;
- vaccins viraux : contre la rougeole, oreillon, rubéole (Priorix® et M-M-RVAXPRO®) et les vaccins contre le virus varicelle-zona (Varilrix®, Varivax® et Zostavac®).

En dehors du calendrier vaccinal, on peut citer les vaccins contre les rotavirus (Rotarix®, Rotateq®), la dengue, la fièvre jaune (Stamaril®) et la poliomyélite (vaccin oral).

## 2. Les vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont exempts de tout risque infectieux et sont incapables de se multiplier mais, ils nécessitent la présence de plus d'antigènes, d'injections répétées et souvent d'adjuvant pour obtenir une immunisation suffisante.

### a) Vaccins à germes entiers

Ici l'agent bactérien ou viral est entier et inactivé par un procédé chimique ou physique (chaleur, formol, bétapropionolactone) qui le rend non infectieux mais capable de produire une protection immunitaire efficace. Leur immunogénicité est souvent bonne, mais ils peuvent parfois induire des effets indésirables (exemple : vaccin coquelucheux entier) :

- vaccins bactériens : vaccin coquelucheux dit « à germes entiers » qui n'est plus disponible ;
- vaccins viraux : poliomyélite injectable (Revaxis®, Infanrix tetra®, Tetravac acellulaire®, Repevax®, Boostrix tetra®, Infanrix quinta®, Pentavac®, Infanrix hexa®), hépatite A (Havrix®, Avaxim®), rage (Vaccin rabique pasteur®, Rabipur®), grippe.

## b) Vaccins sous-unitaires

Ils ne sont constitués que par une fraction parfaitement définie de la bactérie ou du virus qui induit des anticorps protecteurs. Ces sous unités immunogènes permettent d'induire une stimulation immunitaire plus ciblée et une meilleure tolérance. Leur immunogénicité est souvent moindre et de plus courte durée ce qui nécessite une primo-vaccination comportant plusieurs doses de rappels réguliers.

### Les vaccins sous-unitaires protéiques

Les vaccins inactivés protéiques comme les vaccins inactivés entiers activent les lymphocytes T auxiliaires et les cellules T et B mémoires. Une nouvelle injection déclenche une ascension de IgG protectrices et une activation cellulaire durable.

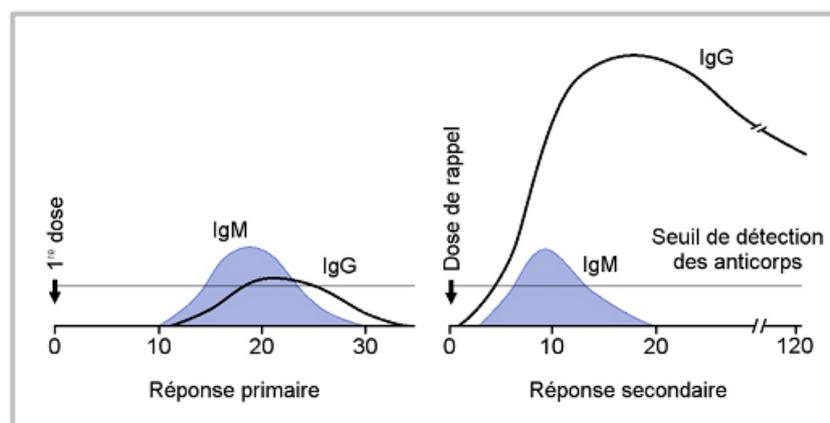
- Les vaccins à base d'anatoxines

Ces vaccins sont conçus à partir de fragments de bactéries toxigènes. Certaines bactéries doivent leur pouvoir pathogène à la sécrétion de toxines responsables des symptômes de la maladie, comme *Clostridium tétani* (tétanos) et *Corynebacterium diphtheriae* (diphthérie). Ce sont ces toxines, préalablement inactivés chimiquement en anatoxines, que l'on retrouve dans les vaccins afin de stimuler le système immunitaire. Ces vaccins sont sûrs parce qu'ils ne peuvent pas provoquer la maladie qu'ils préviennent.

Exemple : anatoxines diphtériques et tétaniques.

- Autres protéines purifiées

Les vaccins sous-unitaires à base de protéines présentent un antigène au système immunitaire sans particules virales, en utilisant une protéine spécifique isolée de l'agent pathogène. Ces vaccins sont obtenus par génie génétique : le gène codant pour un antigène donné peut être introduit dans une bactérie, une levure ou une cellule animale, qui vont servir « d'usines biologiques » pour la synthèse des antigènes « recombinants » qui seront ensuite purifiés (Figure 8). (22)



**Figure 8 : Réponse immunitaire due à un vaccin inactivé entier ou un vaccin à protéines purifiées**

Exemples : fraction HBs du virus de l'hépatite B (Engerix®, HBVaxpro®) ; certains composants du bacille de la coqueluche (vaccin acellulaire, Infanrix tetra®, Tetravac acellulaire®, Repevax®, Boostrix tetra®, Infanrix quinta®, Pentavac®, Infanrix hexa®) ; protéines de capsid du papillomavirus humain (Gardasil®), Méningocoque B.

### Les vaccins sous-unitaires polysaccharidiques (ou polyosidiques)

Les antigènes polysaccharidiques ne peuvent pas activer les lymphocytes T auxiliaires et induisent une réponse thymo-indépendante à cellules B productrices d'anticorps IgM et IgG spécifiques. Ils ne permettent pas la formation de cellules mémoires. La réponse à ce type de vaccin est de courte durée et l'effet de rappel peu marqué, voire nul. De plus, l'efficacité de ces vaccins est faible chez les enfants de moins de deux ans car à cet âge, les lymphocytes B sont immatures.

Exemple : antigènes polyosidiques des capsules bactériennes du pneumocoque 23-valent (Pneumovax®) et du méningocoque A+C (Mencevax®).

Afin de développer l'immunogénicité de ces vaccins chez les nourrissons et de déclencher une réponse immunitaire protectrice (réponse humorale) sur un plus long terme, certains vaccins polyosidiques associent la sous-unité antigénique à une ou plusieurs protéines porteuses (ex : protéine tétanique, diphtérique). Ces vaccins sont des vaccins conjugués, liant la protéine porteuse au polysaccharide de la capsule bactérienne.

Exemple : Pneumocoque conjugué (Prevenar®), Méningocoque conjugué (Sérogroupe C : Méningitec®, Neisvac®. Sérogroupe A, C, Y, W135 : Menveo®) et Haemophilus influenzae b conjugué (dans Infanrix quinta®, Pentavac®, Infanrix hexa®)

Dans le tableau 3 ci-dessous, sont regroupés les différents vaccins disponibles en France :

<b>Vaccins entiers</b>	Bactériens	Vivants (atténués)	BCG
		Tués (inactivés)	Coqueluche (vaccin à germes entiers)
	Viraux	Vivants (atténués)	Rougeole, Oreillons, Rubéole, Fièvre jaune
		Tués (inactivés)	Polio injectable, Grippe, Hépatite A, Rage
<b>Vaccins sous-unités</b>	Anatoxines		Diphtérique, Tétanique
	Polysaccharides capsulaires		<i>Haemophilus influenzae b</i> , Pneumocoque, Méningocoque, Typhoïde
	Recombinants		Hépatite B, Papillomavirus
	Antigènes divers		Coqueluche (vaccin acellulaire)

**Tableau 3 : Classification des différents vaccins (23)**

### III. Principales pathologies à prévention vaccinale

La vaccination est actuellement capable de prévenir près de 30 maladies infectieuses, pour certaines capables de développer d'importantes épidémies, et potentiellement graves pour toute la population ou pour les personnes les plus fragiles (nourrissons, femmes enceintes, sujets immunodéprimés, âgés ou atteints de certaines maladies chroniques). Pour mieux faire percevoir l'intérêt de la vaccination au public, il peut être utile de savoir expliquer la gravité des maladies qu'elle prévient.

#### A. La diphtérie

La diphtérie, du grec « *diphtheria* » qui signifie « membranes » est une maladie toxico-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, parfois la peau.

Agent infectieux : *Corynebacterium diphtheriae* (transmission d'homme à homme), *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* (transmission de l'animal à l'homme), bactéries dont certaines souches produisent une toxine.

Clinique : infection des voies respiratoires supérieures (classiquement angine à fausses membranes) ou plus rarement de la peau (ulcérations cutanées), hautement contagieuse, pouvant conduire à des obstructions des voies respiratoires mais aussi des paralysies et des complications cardiaques du fait de la diffusion de la toxine dans le myocarde et dans le système nerveux.

Transmission : par voie aérienne ou par l'intermédiaire des plaies cutanées, plus rarement par l'intermédiaire d'objets souillés.

Épidémiologie : en France, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.

On dénombre 11 cas isolés à Mayotte depuis 2011. En Europe de l'Ouest, les cas autochtones ont disparu grâce à la vaccination généralisée. La maladie persiste dans certaines régions (Sud-Est asiatique, Afrique, ex-URSS, sous-continent indien, etc.), sources de cas importés (24 cas importés en France entre 2002 et 2018). (24)

Vaccin : anatoxine diphtérique traité au formaldéhyde et adsorbé sur sel d'aluminium :

- à concentration normale (30 UI) : Infanrix Tetra®, Infanrix Quinta®, Infanrix Hexa®, Pentavac®, Tetravac acellulaire®, Vaxelis®, Hexyon® ;
- à concentration réduite (2 UI) : Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra®.

#### B. Le tétanos

Le tétanos est une toxico-infection grave voire mortelle provoquée par la neurotoxine tétanospasme produite par la bactérie *Clostridium tetani*.

Agent infectieux : *Clostridium tetani*.

Clinique : infection aiguë à l'origine d'une atteinte neuromusculaire (contractures, spasmes musculaires et convulsions). La forme généralisée, la plus fréquente (80% des cas), est aussi la plus grave (souvent mortelle).

Transmission : via une plaie cutanée souillée. La bactérie, commensale du tube digestif des animaux, est extrêmement fréquente dans l'environnement et particulièrement dans la terre. C'est la seule maladie à prévention vaccinale qui ne soit pas contagieuse.

Épidémiologie : il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire en France, devenue rare mais touchant encore des personnes dont la vaccination n'est pas à jour, habituellement âgées, principalement des femmes : 10 à 15 cas de tétanos déclarés par an, environ 30% de létalité. Quelques cas ont été rapportés chez des enfants non vaccinés.

Vaccin : vaccin tétanique fabriqué à partir d'anatoxine tétanique :

- Vaccin simple : Vaccin tétanique Pasteur® indisponible depuis Juillet 2018 ;
- Vaccins combinés :
  - à concentration normale (40 UI) : Infanrix Tetra®, Tetravac acellulaire®, Infanrix Quinta®, Pentavac®, Infanrix Hexa®, Vaxelis®, Hexyon® ;
  - à concentration réduite (20 UI) : Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra®.

Le respect du calendrier vaccinal permet d'éviter le recours aux immunoglobulines antitétaniques en cas de plaies à risque (Tableau 4).

Type de blessure	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

**Tableau 4 : Conduite à tenir en cas de plaie (25)**

\* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 20 ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 10 ans.

\*\* Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

Inutile de compter sur notre système immunitaire pour nous protéger naturellement de cette bactérie : ses toxines sont tellement puissantes qu'il suffit d'une dose d'à peine quelques centaines de nanogrammes pour paralyser nos muscles. Or cette bactérie se trouve un peu partout dans notre environnement. Ce vaccin vise donc à se protéger soi-même d'une infection qui peut être gravissime et qui ne pourra jamais être éradiquée. La vaccination est donc la seule protection efficace. (26)

### C. La poliomyélite

La poliomyélite est une infection virale très contagieuse provoquant des paralysies. Le virus responsable de cette maladie est le poliovirus, dont il existe 3 sérotypes, ayant une affinité pour le système nerveux central.

Agent infectieux : poliovirus de type 1, 2 et 3 du genre Entérovirus. Ce virus est présent dans le tube digestif de l'homme qui est son réservoir naturel.

Clinique : 90 à 95% des cas sont asymptomatiques. Lorsqu'elle est symptomatique, la maladie débute par un syndrome pseudogrippal pouvant évoluer vers la guérison en une dizaine de jours ou vers une forme grave (moins de 1% des cas). Elle entraîne des paralysies irréversibles touchant un muscle ou un membre et pouvant être à l'origine d'un handicap sévère et de décès lorsque l'atteinte concerne des muscles respiratoires ou la déglutition.

Transmission : par contact direct avec les selles (transmission féco-orale) ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée, ou indirect par l'ingestion d'eau ou d'aliments souillés.

Épidémiologie : il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire et qui a disparu en France. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé un objectif d'éradication de la maladie dans le monde grâce à la vaccination. Les seuls foyers endémiques persistants sont l'Afghanistan et le Pakistan (virus « sauvage »). Par ailleurs, des foyers de cas de poliomyélite paralytique liés à des virus dérivés de virus vaccinaux sont observés dans des pays du tiers-monde avec des couvertures vaccinales basses.

Vaccin :

- Le vaccin simple : vaccin inactivé contre la poliomyélite (Salk, du nom de son découvreur) est commercialisé sous le nom d'Imovax Polio®. Le vaccin contient une dose vaccinnante de vaccin poliomyélitique inactivé de types 1,2 et 3. Le vaccin poliomyélitique atténué oral (Sabin) n'est plus disponible en France.
- Les vaccins combinés sont préparés à partir du virus inactivé par du formol. Ils contiennent les trois sérotypes du virus avec 40 UI pour le type 1, 8 UI pour le type 2 et 32 UI pour le type 3. Hexyon®, Vaxelis®, Infanrix Hexa®, Infanrix Quinta®, Pentavac®, Infanrix Tetra®, Tetravac acellulaire®, Boostrixtetra®, Repevax®, Revaxis®. (27)

## D. La coqueluche

La coqueluche est une maladie qui affecte surtout les moins de 3 ans et les plus de 10 ans en causant des quintes de toux sévères caractéristiques appelées communément « chant du coq ». C'est une maladie longue et éprouvante qui peut durer 1 à 2 mois, voire plus.

Agent infectieux : bactéries du genre *Bordetella* (*B. pertussis* ou, dans moins de 5% des cas, *B. parapertussis*).

Clinique : infection respiratoire très contagieuse (une personne atteinte en contamine 15 en moyenne), particulièrement grave et potentiellement létale chez les nourrissons de moins de 3 mois (formes malignes se traduisant par une insuffisance respiratoire décompensée). Suspicion devant une toux quinteuse persistant plus de 7 jours, peu ou pas fébrile.

Transmission : par voie aérienne lors de la toux.

Épidémiologie : en France, en 2015, 128 cas de coqueluche chez les moins de 17 ans ont été déclarés, dont 32% de moins de 3 mois. Si le nombre de cas chez les moins de 17 ans est nettement à la baisse depuis 2012, la proportion des moins de 3 mois reste en moyenne la même (autour de 30%). Les décès représentent 1 à 3% de cas de coqueluche et plus de 9 cas sur 10 font l'objet d'une hospitalisation. (28)

Vaccin : les vaccins disponibles actuellement sont des vaccins inactivés composés d'antigènes purifiés, appelés acellulaires. Les antigènes sont adsorbés sur sels d'aluminium.

Le vaccin est toujours associé au minimum au DTP. Ces vaccins ont des compositions variables en antigènes. Les vaccins à forte concentration en antigènes sont notés DTcaP et ceux faibles en antigènes notés dTcaP.

## E. L'hépatite B

L'hépatite B est une infection virale entraînant l'inflammation du foie.

Agent infectieux : virus de l'hépatite B (VHB) de la famille des *Hepadnaviridae* dont l'homme est le seul réservoir (dans le sang et les liquides biologiques), 50 à 100 fois plus contagieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Clinique : l'infection passe souvent inaperçue mais quand elle se manifeste cliniquement, les patients peuvent présenter les symptômes suivants : asthénie, anorexie, nausées, syndrome pseudo-grippal, urines foncées et éventuellement un ictère. Dans plus de 90% des cas, le virus disparaît spontanément et dans les 10% restant, deux types de complications graves peuvent apparaître : la forme fulminante (mortelle en l'absence de greffe du foie) et la forme chronique d'hépatite avec le risque de développer une cirrhose ou un cancer du foie.

Transmission : essentiellement par voie sexuelle mais aussi par contact direct ou indirect avec le sang (partage du matériel d'injection ou paille à « sniffer » chez les usagers de drogues, piercing avec un matériel non à usage unique) et transmission mère-enfant à l'accouchement.

Épidémiologie : en France métropolitaine, la prévalence de l'hépatite chronique B est estimée à 0,65% en population générale adulte soit environ 280 000 personnes.

Vaccin :

- Vaccins anti-VHB :

Les vaccins utilisés en France sont composés de protéines HBs recombinantes. Il existe deux vaccins présentant uniquement la valence hépatite B.

Le vaccin Engerix B<sup>®</sup> et HBVaxPro<sup>®</sup> contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage puis expression du gène viral codant dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe plusieurs dosages d'antigène HBs en fonction de l'âge des patients et de la situation des patients.

- Vaccins combinés :

Le vaccin est également présent dans les vaccins hexavalents destinés aux nourrissons. Ce sont les vaccins Infanrix Heva<sup>®</sup>, Vaxelis<sup>®</sup> et Hexyon<sup>®</sup>. Ils sont dosés à 10 µg d'antigène HBs adsorbés sur phosphate d'aluminium et sont produits de la même manière que les vaccins Engerix B<sup>®</sup> et HBVaxPro<sup>®</sup>.

Le vaccin existe également combiné à la vaccination contre l'hépatite A dans le vaccin Twinrix<sup>®</sup> dosé à 10 µg pour les personnes de moins de 16 ans et à 20 µg pour les personnes à partir de 16 ans. (29)

## **F. Les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)**

Les infections à *Haemophilus influenzae* b touchent essentiellement les voies respiratoires.

Agent infectieux : bactérie *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), très répandue chez l'homme, notamment les jeunes enfants (portage asymptomatique).

Il existe plus de 200 souches de l'espèce *Haemophilus influenzae*, le sérotype b est la plus virulente.

Clinique : responsable d'infections fréquentes chez les nourrissons et jeunes enfants (otites notamment) dont certaines sont particulièrement graves (méningites purulentes, bactériémies, arthrites, pneumopathies) liées à des formes invasives.

Transmission : par voie aérienne au contact de sujets malades ou de porteurs asymptomatiques.

Épidémiologie : depuis l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal des nourrissons en 1992, forte diminution de l'incidence des méningites à Hib (de 500 cas par an à moins de 5 cas par an).

Vaccin : le vaccin est constitué de polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) capsulaire conjugué à la protéine tétanique le rendant plus immunogène :

- isolée : Act-Hib® ;
- associée à d'autres antigènes : Infanrix Quinta®, Infanrix Hexa®, Pentavac®, Vaxelis®, Hexyon®. (26)

## G. Le pneumocoque

Le pneumocoque est une cause majeure des infections communautaires invasives et non invasives surtout aux âges extrêmes de la vie.

Agent infectieux : *Streptococcus pneumoniae*, bactérie commensale du rhinopharynx dont il existe plusieurs sérotypes, certains impliqués dans des infections invasives.

Clinique : les pneumocoques sont responsables d'otites, de sinusites, de pneumonies mais aussi d'infections invasives, de méningites et de septicémies, potentiellement graves (10 à 30% de mortalité et 50% de séquelles). Les individus à risque sont les nourrissons et les personnes âgées, immunodéprimées ou atteintes de certaines maladies chroniques, notamment le diabète, les pathologies respiratoires et cardiaques, l'alcoolisme, etc.

Transmission : par voie aérienne lors de contacts étroits (toux, éternuements, baisers).

Épidémiologie : première cause de pneumopathie bactérienne communautaire et de méningite bactérienne chez l'adulte et l'enfant. Depuis l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal des nourrissons (2008), une forte diminution des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant et l'adulte est observée.

Vaccins :

- Le vaccin non conjugué est le premier à avoir été mis sur le marché. Il cible 23 sérotypes du pneumocoque : Pneumovax®. La nature polysidique de ce vaccin n'entraîne qu'une réponse thymo-indépendante via les lymphocytes B. Ce vaccin n'est donc pas efficace avant l'âge de 2 ans.
- Le vaccin conjugué, Prevenar® contient 13 sérotypes du pneumocoque, conjugués à une protéine vectrice CRM197 qui a pour but de provoquer une réaction thymo-dépendante chez le nourrisson. (9)

## H. L'infection à Méningocoque C

Le méningocoque *Neisseria meningitidis* est une bactérie naturellement présente dans la gorge et le nez (rhinopharynx) de certaines personnes appelées « porteurs du méningocoque » (5 à 10% de la population générale). Il possède une capsule polysidique qui détermine son sérotype. Il en existe plusieurs, parmi lesquels les cinq suivants ont une importance particulière : A, B, C, Y, W135. Les sérogroupes B et C sont les plus fréquents en France.

Agents infectieux : *Neisseria meningitidis*

Clinique : les facteurs de survenue d'une infection invasive (le plus souvent méningite ou septicémie) sont liés à la bactérie (virulence de la souche) ou à l'hôte (jeunes enfants, baisse des défenses immunitaires, altération de la muqueuse respiratoire en particulier après une grippe, etc.).

Transmission : par les sécrétions rhinopharyngées à la suite de contacts proches et répétés avec un porteur de germes.

Épidémiologie : les infections invasives à méningocoque sont des maladies à déclaration obligatoire en France. Environ 500 cas sont dénombrés par an en France avec 10 à 12% de décès et 10 à 20% de cas présentant des séquelles. Les tranches d'âge les plus touchées sont les nourrissons, jeunes enfants et les jeunes adultes (15 à 24 ans).

Le sérotype C est celui qui est impliqué dans les infections invasives à méningocoque et dont la vaccination est obligatoire en France. Cette vaccination possède un effet de groupe puisqu'elle bloque la multiplication de la bactérie et diminue ainsi sa circulation.

Vaccin :

Il existe deux vaccins conjugués contre le méningocoque sérogroupe C :

- le Menjugate® contient 10µg d'oligosides conjugué à la protéine CRM197 ;
- le Neisvac® contient 10µg de polysaccharide conjugué à l'anatoxine tétanique.

Il existe également deux vaccins quadrivalents conjugués contre les sérogroupe A, C, W et Y : Menveo® et Nimenrix® qui sont indiqués pour les cas contacts de méningites, pour certains patients à risque et en cas de voyage dans des zones d'endémie.

Enfin, il existe actuellement un vaccin pour le sérogroupe B : le Bexsero® indiqué pour l'immunisation active des sujets de plus de 2 mois mais il est prescrit principalement à destination de personnes à risques et lors de situation épidémique. (30) (31)

## I. La rougeole

La rougeole connue pour son éruption cutanée dite « morbiliforme », est généralement une maladie bénigne. Mais peut entraîner, à tout âge, de graves complications : encéphalites, cécités et diarrhées sévères.

Agent infectieux : morbillivirus, virus de la famille des *Paramyxoviridae*. Ce virus n'est retrouvé que chez l'homme.

Clinique : elle se manifeste par de la fièvre, des signes respiratoires, une éruption maculopapuleuse. L'infection peut être à l'origine de complications graves (pneumopathies et encéphalites potentiellement mortelles) notamment chez des enfants de moins de 1 an et les adultes de plus de 20 ans. Or l'insuffisance de couverture vaccinale déplace la maladie vers des âges plus élevés.

Transmission : par voie aérienne par les sécrétions rhinopharyngées, directe ou plus rarement indirecte à partir d'objets contaminés. Cette infection est parmi les plus contagieuses.

Épidémiologie : il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire en France. La couverture vaccinale n'atteint pas encore en France les 95% (pour 2 doses de vaccin) nécessaires à l'élimination de la maladie. Ces dernières années, la circulation du virus se fait sous la forme de foyers épidémiques. En 2019, 2636 cas ont été déclarés dont 752 hospitalisations et 2 décès. Ces chiffres montrent qu'il existe encore un réservoir de personnes pas ou non suffisamment vaccinées, en particulier dans la population des jeunes adultes, qui participent à maintenir la transmission du virus.

Vaccin : les vaccins contre la rougeole contiennent le virus vivant atténué, produit sur des cellules d'embryon de poulet. Il n'existe plus de vaccin monovalent pour cette maladie.

Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin M-M-R Vax Pro<sup>®</sup>, qui contient la souche Edmonston Enders, et le vaccin Priorix<sup>®</sup>, qui contient la souche Schwartz. (32)

## **J. Les oreillons**

C'est l'une des maladies les plus bénignes du calendrier vaccinal.

Agent infectieux : paramyxovirus, virus de la famille des *Paramyxoviridae*.

Clinique : maladie très contagieuse, liée à une atteinte des glandes parotides (glandes salivaires situées derrière les oreilles), unilatérale ou bilatérale, donnant au visage la forme d'une poire. Elle est asymptomatique dans 30 à 40% des cas mais 2 types de complications sont possibles : neurologiques (méningites/encéphalites) et génitales après la puberté (atteinte ovarienne chez la femme et surtout inflammation des testicules chez l'homme).

Transmission : directe par voie aérienne.

Épidémiologie : depuis l'instauration de la vaccination en 1986, l'incidence a chuté de 859 cas pour 100 000 habitants à 6 pour 100 000 habitants en 2017. Comme le virus circule de moins en moins et que les vaccins perdent en efficacité année après année, l'âge médian des cas est passé de 5 ans en 1986 à 15,5 ans en 2017. Pile l'âge où les complications peuvent être problématiques. (33)

Vaccin : les vaccins contiennent le virus vivant atténué. Le vaccin est toujours combiné aux valences rougeole et rubéole.

- Vaccins combinés :

Vaccin M-M-R Vax Pro<sup>®</sup> : souche Jeryl Lynn

Vaccin Priorix<sup>®</sup> : souche RIT4385

## K. La rubéole

La rubéole est une maladie virale éruptive commune de l'enfance, sans expression clinique dans un cas sur deux et, en règle générale, bénigne.

Agent infectieux : rubivirus de la famille des *Togaviridae*.

Clinique : infection contagieuse généralement bénigne (asymptomatique ou se traduisant par une éruption cutanée fébrile) sauf durant les premiers mois de grossesse : risque de mort fœtale, de malformations congénitales (touchant l'œil, le système nerveux central, l'appareil auditif et cardiovasculaire, avec un risque de survenue de 70 à 100% si l'infection a lieu avant 11 semaines d'aménorrhée).

Transmission : directe par les sécrétions rhinopharyngées et, dans le cas de la rubéole congénitale, par voie transplacentaire.

Épidémiologie : il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire en France. Moins de 5 infections maternelles sont recensées annuellement. Une éradication est possible avec une couverture vaccinale plus importante. (34)

Vaccin : les vaccins contre la rubéole sont fabriqués à partir de souches de virus vivants atténués (souche Wistar RA 27/3).

- Vaccins combinés : M-M-R Vax Pro® et Priorix®

## L. La grippe

La grippe est une infection respiratoire aiguë, très contagieuse, due à un virus non spécifique de l'homme, *Myxovirus influenzae*.

Agent infectieux : virus *Influenzae* de type A, B et C, tous pathogènes, sans immunogénicité croisée entre eux, et se caractérisant par leurs fréquentes mutations.

Clinique : infection pouvant être grave voire mortelle chez les personnes fragiles (âgées, atteintes de pathologies chroniques, immunodéprimées, femmes enceintes, personnes obèses, nourrissons) du fait d'une infection respiratoire plus grave chez ces personnes ou d'une décompensation des maladies associées.

Transmission : directe par les sécrétions respiratoires ou indirecte (objets contaminés, manuportage).

Épidémiologie : 2 à 6 millions de cas chaque année en France. Environ 10 000 décès attribuables à la grippe chaque année. Couverture vaccinale des personnes de plus de 65 ans stable depuis 2014 : environ 50%.

La couverture vaccinale des personnes de moins de 65 ans atteintes d'une affection longue durée (ALD) en 2018-2019 est de 29,2%.

Vaccin : les vaccins injectables antigrippaux sont des vaccins inactivés contenant des antigènes issus des souches retenues en circulation, sans adjuvants et dénués de conservateurs. (35)

La composition en antigène change chaque année en fonction des prévisions de l'OMS.

- Pour la saison 2020-2021, au moins trois vaccins tétravalents inactivés contre la grippe sont disponibles en pharmacie d'officine en France :

Vaxigrip Tetra®

Influvac Tetra®

Les chercheurs académiques dans le monde entier ainsi que l'industrie pharmaceutique travaillent sur de nouveaux vaccins.

De nouvelles technologies ont été développées, notamment les vaccins recombinants à vecteur viral vivant contre le virus Ebola ou la dengue. On utilise des virus rendus inoffensifs dans lesquels on incorpore des fragments de génome du virus contre lequel on veut protéger qui produira des antigènes immunogènes.

Des vaccins génomiques sont également en développement. Ces vaccins utilisent soit de l'ADN viral incorporé dans des plasmides soit de l'ARN messager. Cette dernière technique est notamment utilisée dans le vaccin américain Moderna contre le Covid-19 en cours de développement. Ces vaccins génomiques présentent l'avantage d'être faciles à fabriquer et se prêtent bien à une production de masse.

## IV. Le calendrier vaccinal français

### A. Principe

Le calendrier vaccinal (Figure 9) fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales « générales » et des recommandations vaccinales « particulières » propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles.

Ce calendrier est mis en place suite à la décision du ministère de la santé sur les conditions d'immunisations après avis de la Haute autorité de santé HAS et de sa commission technique des vaccinations CTV.

Après qu'une vaccination ait été intégrée dans le calendrier vaccinal, les données de surveillance épidémiologique sont analysées régulièrement, chaque année le plus souvent, afin d'assurer que l'impact de la vaccination est conforme aux objectifs fixés et d'adapter, si besoin, la stratégie vaccinale à l'évolution de l'épidémiologie de la maladie.

L'objectif de la mise à jour du calendrier vaccinal est d'améliorer à la fois l'efficacité de la politique vaccinale et d'utiliser la vaccination dans un cadre sécurisé. (36)

Les recommandations vaccinales liées à des voyages et séjours à l'étranger ne sont pas incluses dans le calendrier des vaccinations. Elles sont toujours éditées par le HCSP mais elles sont publiées dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) depuis le calendrier vaccinal 2018.

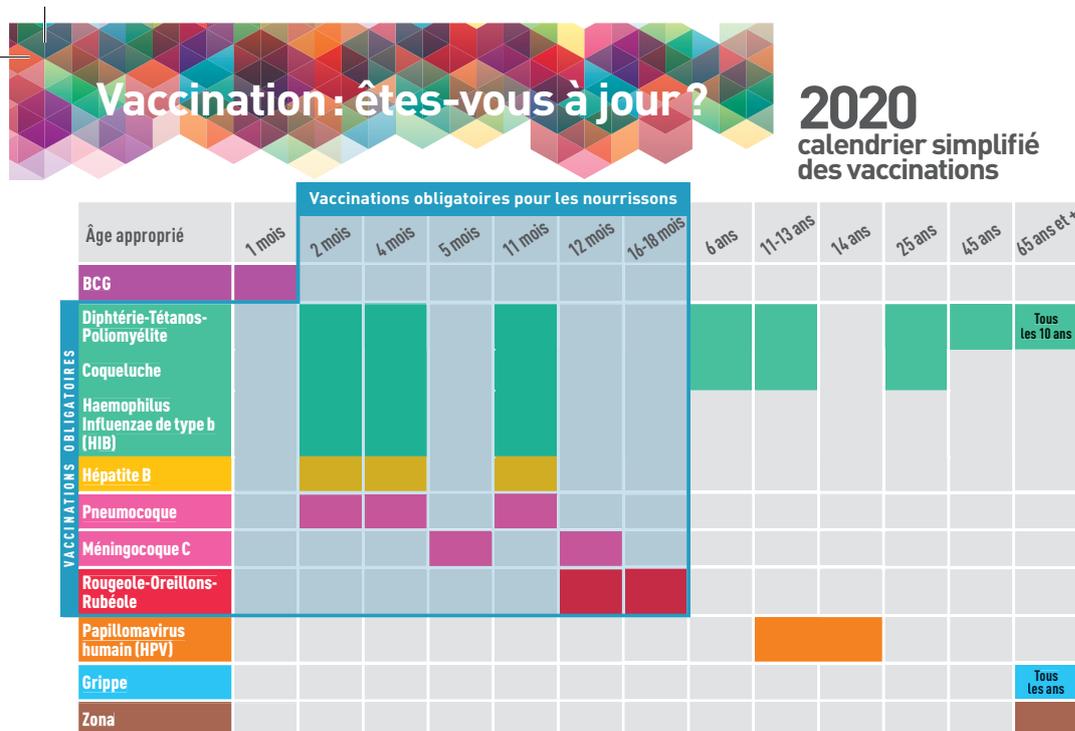


Figure 9 : Calendrier simplifié des vaccinations 2020 (37)

## B. La vaccination du nourrisson

En juillet 2017, à la suite du constat d'une couverture insuffisante des nourrissons pour certaines vaccinations et à la réapparition d'épidémies comme la rougeole (23 000 cas déclarés entre 2008 et 2014 dont 10 décès), les autorités sanitaires ont élargi l'obligation vaccinale à 11 vaccins.

Outre les vaccins déjà obligatoires contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, les nourrissons nés à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 doivent obligatoirement être vaccinés avant l'âge de 2 ans contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae b*, l'hépatite B, le méningocoque C, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons et la rubéole. Ces derniers vaccins étaient jusqu'alors recommandés.

Les enfants de plus de 12 mois résidant en Guyane française doivent, en plus des 11 vaccinations obligatoires effectuées en population générale, être vaccinés contre la fièvre jaune.

### Une condition pour la collectivité :

Les enfants qui n'auraient pas reçu ces vaccins ne peuvent être accueillis en collectivité (crèche, école, assistance maternelle, etc.). Une admission provisoire est néanmoins possible à condition d'une régularisation des vaccinations dans les 3 mois, la justification de réalisation des vaccinations est ensuite annuelle pour le maintien en collectivité. Seules les contre-indications médicales reconnues sont une dérogation possible à cette obligation et doivent être attestées par un certificat médical de contre-indication spécifique à une vaccination. Cette contre-indication doit être justifiable, une contre-expertise pouvant être réalisée.

### Dix injections étalées sur 18 mois :

Les vaccins combinés permettent la vaccination complète contre 11 maladies en 10 injections étalées sur 18 mois (Figure 10) :

- Trois injections contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, *Haemophilus influenzae b* et l'hépatite B avec un vaccin combiné contenant la valence coqueluche acellulaire (Ca) et les valences tétanique et diphtérique à dose complète d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (DTCaPolio) : Infanrix Hexa<sup>®</sup>, Hexyon<sup>®</sup>, Vaxelis<sup>®</sup> ;
- Trois injections contre le pneumocoque avec le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent : Prevenar13<sup>®</sup> ;
- Deux injections contre le méningocoque de type C avec le vaccin méningococcique polysidique du groupe C conjugué : Neisvac<sup>®</sup> ;
- Deux injections contre la rougeole, les oreillons et la rubéole avec un vaccin trivalent : M-M-RVaxPro<sup>®</sup>, Priorix<sup>®</sup>. (38)

La vaccination contre les rotavirus responsables de gastro-entérites (vaccins buvables Rotateq® ou Rotarix® à partir de 6 semaines) n'est pas recommandée du fait des risques d'invagination intestinale aiguë rapportés. Il peut néanmoins l'être sur avis médical dans certaines situations (enfant en contact avec un patient immunodéprimé, etc.).

**Figure 10 : Calendrier vaccinal chez le nourrisson en population générale**

VACCINS CONTRE :	2 MOIS	4 MOIS	5 MOIS	11 MOIS	12 MOIS	16-18 MOIS
Diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), poliomyélite (P)	<b>DTCaP</b>	<b>DTCaP</b>		<b>DTCaP</b>		
<i>Haemophilus influenzae</i> (Hib)	<b>Hib</b>	<b>Hib</b>		<b>Hib</b>		
Hépatite B (Hep B)	<b>Hep B</b>	<b>Hep B</b>		<b>Hep B</b>		
Pneumocoque <sup>1</sup> (PnC)	<b>PnC</b>	<b>PnC</b>		<b>PnC</b>		
Méningocoque C (MnC)			<b>MnC</b>		<b>MnC</b>	
Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)					<b>ROR</b>	<b>ROR</b>

Les vaccins indiqués en rouge sont obligatoires pour les enfants depuis janvier 2018.

<sup>1</sup> PnC : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

## C. La vaccination de l'enfant et de l'adolescent

### Rappels des vaccins précédents

A 6 ans, puis entre 11 et 13 ans, des vaccinations de rappels sont recommandées contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. Bien qu'il ne s'agisse pas d'obligations vaccinales, elles sont indispensables pour compléter la primovaccination et permettre l'acquisition d'une protection à long terme.

#### A 6 ans :

- Une dose de vaccin DTCaP est recommandée avec une dose complète d'antigènes coquelucheux et d'anatoxine diphtérique (Infanrix Tetra® ou Tetravac Acellulaire®).
- En cas de situation de tension d'approvisionnement, ce rappel peut être effectué avec un vaccin tétravalent à dose réduite d'antigènes coquelucheux et d'anatoxine diphtérique dTcaPolio (Repevax®, Boostrixtetra®), habituellement réservé aux rappels vaccinaux à partir de 11 ans car les doses réduites sont suffisantes pour réactiver la production d'anticorps avec une meilleure tolérance.

#### Entre 11 et 13 ans :

Une dose de vaccin tétravalent est recommandée, de composition variable selon la situation :

- en cas de rappel reçu à l'âge de 6 ans, vaccination avec une dose réduite d'antigènes coquelucheux dTcaPolio : Repevax®, Boostrixtetra® ;
- en cas d'absence de rappel à l'âge de 6 ans ou de rappel avec une dose réduite d'antigènes coquelucheux, vaccination avec une dose entière d'antigènes coquelucheux DTCaPolio : Tetravac Acellulaire®, Infanrix Tetra®.

### Recommandations générales

#### Infections à Papillomavirus humains (HPV)

Les HPV (*Human Papillomavirus*) sont un groupe de virus dont une centaine de génotypes connus peuvent infecter l'homme. Certains ont un tropisme préférentiel pour les muqueuses génitales ou oropharyngées où ils peuvent causer des lésions bénignes, comme des condylomes (HPV 6 ou 11 en particulier), ou malignes, avec apparition de lésions précancéreuses pouvant évoluer en plusieurs décennies vers un cancer.

Les HPV « à haut risque oncogène », 16 et 18 surtout, sont impliqués dans le cancer du col de l'utérus mais aussi dans les cancers du pharynx, de l'anus (risque accru chez les hommes ayant des relations avec les hommes et en cas d'infection VIH), de la vulve, du vagin et du pénis.

Les HPV (souvent plusieurs génotypes à la fois) se transmettent par contact sexuel vaginal, oral ou anal, avec ou sans pénétration, y compris avec un préservatif qui offre une protection incomplète. L'infection, très contagieuse, toucherait 70 % des personnes au cours de leur vie sexuelle. La vaccination est donc la seule protection efficace.

La vaccination contre les HPV est désormais recommandée chez tous les adolescents, filles et garçons (applicable à partir de Janvier 2021), de 11 à 14 ans.

Jusqu'ici réservée aux filles en population générale, la vaccination contre le HPV est donc étendue à l'ensemble des adolescents. Parmi les arguments en faveur de cette extension : les hommes sont concernés par 25% des cancers provoqués par les HPV (cancers du pénis, de l'anus, de l'oropharynx, etc.), mais aussi par les condylomes, et aucun dépistage des cancers oropharyngés ou anaux n'est disponible.

Les garçons doivent pouvoir bénéficier d'une protection directe de façon équitable. Elle permettra en outre d'accroître la couverture vaccinale, évaluée à 24% chez les filles contre un objectif fixé à 60% au moins pour freiner la transmission au sein de la population. Et par là même, de ne pas faire porter aux seules filles la responsabilité de la protection de la population.

Toute nouvelle vaccination doit être commencée par le vaccin monovalent Gardasil9® : 2 doses espacées de 6 à 13 mois entre 11 et 14 ans révolus ou 3 doses (0, 2 et 6 mois) entre 15 et 19 ans ou chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans.

Le vaccin tétravalent Gardasil® (qui sera retiré du marché en décembre 2020) et Cervarix®, bivalent, ne doivent être utilisés que pour continuer un schéma vaccinal initié avec ces vaccins.

L'une des doses du vaccin peut être administrée au même moment que le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche prévu entre 11 et 13 ans.

### **Vaccination ciblée**

#### Varicelle à partir de 12 ans :

Le vaccin contre la varicelle est recommandé pour les adolescents de 12 à 18 ans (sauf grossesse en cours) sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) en raison de l'augmentation de l'incidence des formes plus sévères à l'âge adulte.

Un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué pour vérifier l'absence d'immunisation.

Le schéma vaccinal se fait en 2 doses espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou de 6 à 10 semaines (Varilrix®).

### **Rattrapages**

#### Infections à méningocoques C jusqu'à 24 ans :

La vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C conjugué (Menjugate®, Neisvac®).

#### Hépatite B :

La voie sexuelle est le mode de transmission le plus fréquent de l'hépatite B à partir de l'adolescence.

Un rattrapage est recommandé à partir de 12 mois et jusqu'à 15 ans.

Avant l'âge de 11 ans, le schéma vaccinal suit les schémas classiques à 3 doses (vaccins Engerix B20® µg ou HBVaxPro 10® µg) ou, de 11 ans à 15 ans, un schéma à 2 doses (Engerix B 20® µg).

Papillomavirus humains :

La vaccination est recommandée pour les adolescents, filles et garçons, entre 15 et 19 ans, non encore vaccinés.

Rougeole, oreillons, rubéole :

A partir de 18 mois, un rattrapage est recommandé pour obtenir 2 doses de vaccin, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies. (37)

**Figure 11 : Calendrier vaccinal chez l'enfant et l'adolescent en population générale**

VACCINS CONTRE :	6 ANS	11-13 ANS	15 ANS	18 ANS
Diphtérie (D/d) <sup>1</sup> , tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca/ca) <sup>1</sup> , Poliomyélite (P)	DTCaP	dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) pour les filles et les garçons		11 à 14 ans : 2 doses (0, 6 mois) <sup>2</sup>		
Varicelle		12 à 18 ans : 2 doses chez les adolescents sans antécédent et séronégatifs (sérologie facultative)		
<b>Rattrapage</b>				
Hépatite B	12 mois à 15 ans : 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois <sup>3</sup>			
Méningocoque C	De 12 mois à 24 ans : 1 dose <sup>4</sup>			
Papillomavirus humains (HPV) pour les filles et les garçons			15 à 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 2, 6 mois <sup>2</sup>	
Rougeole, oreillons, rubéole	A partir de 18 mois : 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur. 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure.			

<sup>1</sup> « D » et « Ca » représentent les doses complètes d'anatoxines diphtériques et tétaniques, « d » et « ca » les doses réduites.

<sup>2</sup> Le vaccin nonavalent est recommandé préférentiellement pour toute initiation de vaccination.

<sup>3</sup> Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec les vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B 20® µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engerix B 10® µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

<sup>4</sup> Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

## D. La vaccination de l'adulte

### Recommandations générales

#### Jusqu'à 65 ans :

La réduction des infections ou du portage et l'augmentation de la couverture vaccinale diminuent les occasions naturelles de stimuler l'immunité par certains pathogènes : des vaccinations de rappel sont donc nécessaires pour stimuler l'immunité et maintenir la protection. C'est le cas des rappels contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite qui s'effectuent à l'aide d'un vaccin combiné à dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio, Revaxis®). Depuis 2013, ces rappels sont recommandés à âge fixe (25, 45 et 65 ans) au lieu d'un rappel tous les 10 ans précédemment, ces intervalles s'étant avérés suffisants.

Un rappel contre la coqueluche est recommandé à 25 ans, à l'occasion du rappel dTPolio (et s'effectue à l'aide du vaccin quadrivalent dTcaPolio : Boostrixtetra®, Repevax®), sauf si une vaccination contre la coqueluche a eu lieu les 5 années précédentes. Pour les personnes n'ayant pas eu ce rappel, un rattrapage (dTcaPolio) est recommandé jusqu'à 39 ans.

#### A partir de 65 ans :

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Au-delà de 65 ans, la baisse des défenses immunitaires vis-à-vis des infections mais aussi la diminution de la réponse aux stimulations vaccinales, en intensité et en durée, justifient la recommandation de maintenir ces rappels vaccinaux tous les 10 ans.

- Grippe

Du fait de sa gravité chez les personnes âgées, la vaccination contre la grippe est recommandée chaque année aux personnes de plus de 65 ans.

- Virus varicelle-zona

L'immunité vis-à-vis de ce virus qui persiste dans l'organisme s'affaiblit avec l'âge. Sa réactivation est à l'origine d'un zona (60% des cas surviennent après 45 ans) dont les complications, en particulier les formes algiques chroniques, touchent particulièrement les plus de 50 ans et augmentent avec l'âge.

Le vaccin contre le zona (Zostavax®, par voie sous-cutanée ou intramusculaire) est indiqué chez les personnes de plus de 50 ans (AMM), qu'elles aient déjà eu la varicelle ou non. La vaccination est recommandée chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus : une dose unique, sans nécessité de rappel. Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés.

Le vaccin contre le zona et ceux contre la varicelle contiennent la même souche de virus vivant atténué (virus varicelle-zona souche OKA). Mais le vaccin contre le zona est 10 fois plus dosé que ceux contre la varicelle. Ceci est nécessaire car l'immunoréactivité de l'adulte et de l'adulte vieillissant est moins bonne. Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière et le vaccin dTP.

## **Rattrapages**

### Méningite à méningocoque C

Les adolescents et les jeunes adultes (15 à 24 ans) présentent les couvertures vaccinales les plus faibles alors que le risque d'infection invasive à méningocoque C est élevé dans cette tranche d'âge : un rattrapage à l'aide d'une dose unique est donc, recommandé jusqu'à 24 ans révolus (Neisvac<sup>®</sup>, Menjugate<sup>®</sup>). A noter que, à l'inverse, la vaccination contre les infections invasives à Hib, également à l'origine de méningites, n'est plus utile au delà de 5 ans.

### Rougeole, oreillons et rubéole

Toutes les personnes nées depuis 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccin trivalent (M-M-RVaxPro<sup>®</sup>, Priorix<sup>®</sup>) en respectant un délai de 1 mois au moins entre les 2 doses, et ce, quels que soient les antécédents vis-à-vis de ces maladies. Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué en cas d'immunodépression et de grossesse.

Pourquoi cibler les personnes nées après 1980 ? Des enquêtes de séroprévalence ont montré que presque toutes les personnes nées avant 1980 ont été contaminées par la rougeole. Le vaccin entre dans le calendrier vaccinal en 1983, mais la couverture vaccinale progresse lentement dans les premières années. Cette situation explique la proportion encore importante de cas de rougeole chez les personnes non ou insuffisamment vaccinées nées après 1980 qui n'ont pas rencontré la maladie dans leur enfance du fait d'une circulation moindre du virus.

### HPV

Un rattrapage est recommandé pour les deux sexes entre 15 et 19 ans. En l'absence de vaccination antérieure, il est recommandé que ce rattrapage se fasse à l'aide de Gardasil9. La vaccination est également recommandée pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans en prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes.

## **Cocooning contre la coqueluche**

La vaccination contre la coqueluche est recommandée dans le cadre de la stratégie du cocooning qui vise à protéger les nourrissons de moins de 6 mois contre l'infection pouvant être transmise par leur entourage. L'immunité acquise après la maladie naturelle ne persiste en effet qu'une dizaine d'années. Elle est estimée de 5 à 10 ans avec la vaccination.

De ce fait, un rappel anticoquelucheux est recommandé à 25 ans et aux personnes susceptibles d'être en contact étroit avec un nourrisson les 6 premiers mois de sa vie : adulte ayant un projet parental, entourage d'une femme enceinte (enfants, grands-parents, baby-sitter, etc.), post-partum immédiat pour la mère (la vaccination anticoquelucheuse n'étant pas recommandée actuellement au cours de la grossesse). Il se fait selon les modalités suivantes :

- personne non antérieurement vaccinée contre la coqueluche : 1 dose de vaccin dTcaPolio
- personne antérieurement vaccinée contre la coqueluche : 1 dose de vaccin dTcaPolio à condition que le dernier rappel coquelucheux date de plus de 5 ans

chez les personnes de moins de 25 ans ou de 10 ans ou plus chez les plus de 25 ans.

Un délai minimal de 1 mois doit être respecté avec un précédent vaccin dTPolio.

### Personnes immunodéprimées

En général, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cette contre-indication persiste au moins 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement pour les patients sous chimiothérapies et au moins 3 mois pour les patients sous immunosuppresseurs (incluant une corticothérapie immunosuppressive : 10 mg d'équivalent prednisone par jour depuis plus de 2 semaines chez l'adulte).

En revanche, le déficit immunitaire induit par les traitements expose à des infections graves faisant recommander la pratique de certaines vaccinations chez ces patients : grippe et pneumocoque notamment.

L'entourage doit être à jour de ses vaccinations et vacciné contre la grippe. (37)

**Figure 12 : Vaccination chez l'adulte, hors populations particulières à risque**

VACCINS CONTRE	18-24 ANS	25 ANS	35 ANS	45 ANS	65 ANS	PLUS DE 65 ANS
<b>Diphtérie (d), tétanos (T), poliomyélite (P)</b>		Rappel dTcaPolio ou dTPolio (si le dernier rappel anticoquelu cheux date de moins de 5 ans)		Rappel	Rappel	Rappel tous les 10 ans
<b>Coqueluche (ca)</b>						
<b>Grippe</b>					1 dose annuelle	
<b>Zona</b>					1 dose entre 65 et 74 ans	
<b>Rattrapage</b>						
<b>Coqueluche (dTcaPolio)</b>		1 dose jusqu'à 39 ans révolus si pas de rappel à 25 ans				
<b>Méningocoque C</b>	1 dose jusqu'à 24 ans révolus					
<b>HPV (chez les femmes)</b>	3 doses jusqu'à 19 ans révolus					
<b>ROR</b>	Atteindre 2 doses chez les personnes nées après 1980					

## E. La vaccination des populations particulières et à risque

Certaines vaccinations ne font pas partie des recommandations générales et ciblent seulement certaines populations étant identifiées comme « à risque ».

### **Tuberculose**

Population cible : cette vaccination n'est plus obligatoire en France depuis 2007. Actuellement, elle concerne essentiellement les nourrissons particulièrement exposés au bacille tuberculeux :

- enfant né ou séjournant au moins 1 mois dans un pays où la tuberculose est fortement présente (ou ayant au moins un parent originaire d'un de ces pays\*) ;
- enfant dont un cas de tuberculose a été diagnostiqué dans les 5 ans précédents dans la famille proche ;
- enfant résidant en Ile de France, en Guyane ou en Mayotte ;
- enfant dans toute situation jugée à risque (conditions de logement défavorables, précarité, etc.).

Objectif : protéger les jeunes enfants des formes graves de la maladie, notamment les méningites.

Schéma vaccinal : la vaccination est réalisée avec un vaccin vivant atténué, BCG AJVaccines. Une seule injection est nécessaire, idéalement au cours du 2<sup>ème</sup> mois de vie. Elle peut être pratiquée jusqu'à l'âge de 15 ans chez tout enfant présentant un risque élevé de tuberculose. Elle peut être également réalisée avant la sortie de la maternité dans les situations où le risque de contamination est jugé très élevé.

A noter : à la suite de tensions d'approvisionnement, le vaccin BCG® n'est actuellement pas disponible en officine. Il convient d'orienter les patients concernés vers les centres de PMI (enfants de moins de 6 ans), les centres de vaccination publics ou les centres de lutte contre la tuberculose.

\*Les pays de forte incidence, selon l'OMS (2018), sont tous les pays d'Afrique et d'Asie (sauf le Japon), le Moyen-Orient (sauf Chypre, les Emirats arabes unis, Israël, la Jordanie et Oman), les pays d'Amérique centrale ou du sud (à l'exception d'Antigua-et-Barbuda, de la Barbade, des Bermudes, de l'île de Bonaire, de Cuba, du Costa Rica, de Curaçao, de la Jamaïque, des îles Vierges et Caïmans et de Porto Rico) et les pays d'Europe centrale et de l'Est (à l'exception de la Grèce, de la Hongrie, de la Slovaquie, de la Slovénie et de la République tchèque).

### **Varicelle**

Population cible : outre les adolescents de 12 à 18 ans non immunisés, la vaccination est proposée aux personnes n'ayant jamais contracté la varicelle dans leur enfance ou dont l'histoire est douteuse :

- les personnes en attente de greffe d'organe solide ;
- les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et les femmes en suite d'une première grossesse ;
- les adultes dans l'entourage d'un cas de varicelle (dans les 3 jours suivant l'exposition) ;
- toute personne non immunisée en contact étroit avec des personnes immunodéprimées.

Ces vaccins peuvent être recommandés également pour les personnes sans antécédents connus de varicelle travaillant avec les enfants (crèche, services sociaux, etc.) ou dans un

établissement de santé en contact avec des sujets à risque potentiel (immunodéprimés, maternité, gynécologie, pédiatrie, etc.).

Objectif : éviter les formes rares mais potentiellement graves de varicelle chez l'adulte (surinfection, pneumonie, méningite) ainsi que les malformations congénitales et les formes néonatales graves en cas d'infection chez la femme enceinte.

Schéma vaccinal : les 2 spécialités disponibles, Varilrix® et Varivax®, sont des vaccins vivants atténués. La vaccination comprend 2 doses espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou de 6 à 10 semaines (Varilrix®).

A noter : cette vaccination ne fait pas partie des vaccins obligatoires chez le nourrisson. En effet, la maladie reste bénigne dans l'immense majorité des cas chez l'enfant et les populations les plus à risque (femmes enceintes) sont naturellement immunisés dans 98% des cas.

## **Grippe saisonnière**

Population cible : la vaccination antigrippale fait l'objet d'une campagne particulière en France auprès de populations ciblées :

- personne de plus de 65 ans ;
- femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
- personne de plus de 6 mois présentant une maladie chronique respiratoire (asthme, BPCO, mucoviscidose, etc.), cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, angor, antécédents d'AVC ou d'infarctus, diabète, etc.), neurologique (myopathie, SEP, Alzheimer, etc.), rénale ou hépatique ;
- personne de plus de 6 mois présentant un trouble de l'immunité (cancer, greffe, VIH, etc.) ;
- personne obèse (IMC supérieur ou égal à 40 kg/m<sup>2</sup>) ;
- personne dans l'entourage d'un nourrisson de moins de 6 mois à risque de grippe grave (prématurité, maladie lourde du nourrisson, etc.) ou d'une personne immunodéprimée ;
- personne séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médicosocial ;
- en milieu professionnel chez les professionnels de santé, le personnel navigant et les guides touristiques.

Objectif : protection des personnes à risque de complications (notamment pneumonie ou décompensation de maladies chroniques pouvant entraîner un décès).

Schéma vaccinal : les vaccins actuellement commercialisés sont des vaccins inactivés et sans adjuvant : Influvac® (trivalent, dès 6 mois), Vaxigrip Tetra® (tétravalent, dès 6 mois) et Influvac Tetra® (tétravalent, dès 3 ans). Il est recommandé actuellement d'utiliser les vaccins tétravalents. Le schéma est de 2 doses pleines à 1 mois d'intervalle lors de la primovaccination des enfants de 6 mois à 9 ans. A partir de 9 ans, une dose annuelle suffit.

A noter : depuis 2019, l'injection peut se faire au sein des officines par un pharmacien diplômé et formé, pour les personnes majeures rentrant dans le cadre des recommandations vaccinales.

## **Pneumocoque**

Population cible : en dehors des recommandations générales chez le nourrisson, cette vaccination peut être proposée aux personnes de tout âge, déjà antérieurement vaccinées ou non, atteintes de certaines maladies chroniques ou d'un déficit immunitaire :

- personnes immunodéprimées ;
- maladies rénales (syndrome néphrotique, insuffisance rénale) ;
- maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque notamment) ;
- diabète ;
- maladies respiratoires (BPCO, asthme sévère, mucoviscidose, etc.) ;
- maladies hépatiques chroniques ;
- drépanocytose ;
- brèche ostéoméningée, implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

Objectif : protéger des infections graves dues au pneumocoque (pneumonies, méningites et septicémies).

Schéma vaccinal : le nombre de doses varie de 1 à 4 doses, selon l'âge, les antécédents vaccinaux et le type de maladie, faisant appel ou non aux 2 types de vaccins inactivés : Prevenar® (13-valent conjugué) et Pneumovax® (23-valent polysidique).

## **Hépatite A**

Population cible :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- les patients atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique ;
- les enfants (dès 1 an) nés dans une famille dont au moins un membre est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A ;
- certaines professions : les personnes s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint le stade de la propreté ou de personnes handicapées, les personnes en charge du traitement des eaux usées et des égouts, les personnes s'occupant de la gestion des repas en restauration collective ;
- les voyageurs, dès 1 an, devant séjourner dans un pays à l'hygiène précaire.

Objectif : éviter les formes sévères fulminantes d'hépatite A pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique terminale. Le virus se transmet par voie orofécale.

Schéma vaccinal : 2 doses de vaccin espacées de 6 à 36 mois en fonction de la spécialité utilisée. Les vaccins inactivés disponibles sont, pour l'adulte, Avaxim® 160, Havrix® 1440 et Vaqta® 50, et pour l'enfant (jusqu'à 15 ans révolus), Avaxim® 80 et Havrix® 720.

Remarque : il existe des vaccins combinés hépatite A et fièvre typhoïde (Tyavax®).

## **Hépatite B**

### Population cible :

- les jeunes accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, les enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- les nouveau-nés de mères qui sont porteuses de l'antigène HBs ainsi que ceux nés en Guyane ou à Mayotte ;
- les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- les usagers de drogues injectables ou intranasales ;
- les personnes susceptibles de recevoir des transfusions ou des médicaments dérivés du sang ;
- les personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
- les personnes de l'entourage ou les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteuse chronique de l'antigène HBs ;
- les personnes infectées par le VIH ou présentant une hépatite C chronique ;
- les personnes qui sont ou ont été détenues en prison ;
- certaines activités professionnelles à risque d'exposition (secouristes, gardiens de prison, policiers, éboueurs, égoutiers, tatoueurs, thanatopracteurs, etc.) ainsi que les étudiants en filière santé ;
- les personnes effectuant des séjours fréquents ou prolongés dans les pays où le virus de l'hépatite B circule fortement.

Objectif : protéger contre les formes chroniques d'hépatite B à l'origine d'une insuffisance hépatique et de cancer du foie.

Schéma vaccinal : 3 doses, administrées en respectant un intervalle d'au moins 1 mois entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> dose et d'au moins 6 mois entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose. Les vaccins inactivés disponibles sont, pour l'adulte, Engerix B 20<sup>®</sup> et HBVaxPro 10<sup>®</sup> et, pour l'enfant jusqu'à 15 ans, Engerix B 10<sup>®</sup> et HBVaxPro 5<sup>®</sup>.

Remarque : Il existe des vaccins combinés hépatite A et hépatite B (Twinrix<sup>®</sup> Enfant et Twinrix<sup>®</sup> Adulte).

## **Les vaccins contre les méningocoques A, B, C, Y et W135**

Parmi les 12 sérogroupes décrits, les méningocoques des sérogroupes A, B, C, Y et W sont responsables de la quasi-totalité des infections invasives à méningocoque (IIM). Si la vaccination contre les IIM C est obligatoire chez l'enfant, celle contre les IIM A, B et W135 est réservée à certains groupes de population plus à risque. (37)

**Figure 13 : Schémas vaccinaux recommandés en France chez les sujets à risque**

SÉROGROUPE	NOM COMMERCIAL	POPULATION CIBLE	SCHÉMA VACCINAL
<b>Méningocoque B</b>	Bexsero®	<b>Patients à risque :</b> - déficit en complément ou en properdine <sup>1</sup> - aspléniques - greffe de cellules souches hématopoïétiques - traitement par anticorps monoclonaux anti-C5 - en cas d'épidémie ou d'hyperendémie de méningite B (non recommandé pour les sujets contacts de cas sporadiques)	<b>Avant 2 ans :</b> schéma variable en fonction de l'âge de la primo-vaccination  <b>Dès 2 ans :</b> 2 doses espacées d'au moins 1 mois
<b>Méningocoque A, C, Y, W135</b>	Menveo® (dès 2 ans)  Nimenrix® (dès 6 semaines)	<b>Patients à risque :</b> - déficit en complément ou en properdine <sup>1</sup> - aspléniques - greffe de cellules souches hématopoïétiques - traitement par anticorps monoclonaux anti-C5	1 dose tous les 5 ans
		<b>Professionnels de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque</b>	1 dose tous les 5 ans
		<b>Sujets contacts</b> autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque A, C, Y ou W135	1 dose au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec la personne malade
		<b>Voyageurs</b> se rendant en zone d'endémie	De 6 semaines à 11 mois : 2 doses A partir de 1 an : 1 dose

<sup>1</sup> Protéine qui participe aux mécanismes immunitaires.

## **CHAPITRE 2 : DE LA CONCEPTION À LA COMMERCIALISATION DU VACCIN**

Les vaccins sont parmi les produits les plus difficiles à développer dans le pharmaceutique (10 à 20 ans).

Ils demandent :

- une expérimentation clinique longue ;
- une fabrication complexe (substance biologique) ;
- un environnement hautement réglementé ;
- un management de la qualité développé.

### **I. La recherche et le développement clinique**

La mise au point d'un nouveau vaccin est indispensable lorsque :

- la maladie est grave voire mortelle, se transmet facilement et que les traitements sont peu efficaces, par exemple Ebola ;
- la maladie est grave, transmissible et qu'elle touche un nombre très important de personnes, par exemple l'infection à VIH/sida ;
- la maladie peut être grave chez certaines personnes et qu'elle est très contagieuse, par exemple la grippe chez les personnes âgées, la rougeole chez les enfants, la rubéole ou le Zika chez la femme enceinte, la tuberculose ;
- la maladie peut être grave, touche un grand nombre de personnes et qu'elle se transmet très facilement d'une personne à une autre, soit par un vecteur comme le moustique (par exemple la dengue ou le paludisme), soit d'une personne à une autre (par exemple l'hépatite B) ;
- la maladie peut se compliquer de cancer (par exemple l'hépatite B et cancer du foie, les infections à HPV et cancer du col de l'utérus et cancer ORL). (39)

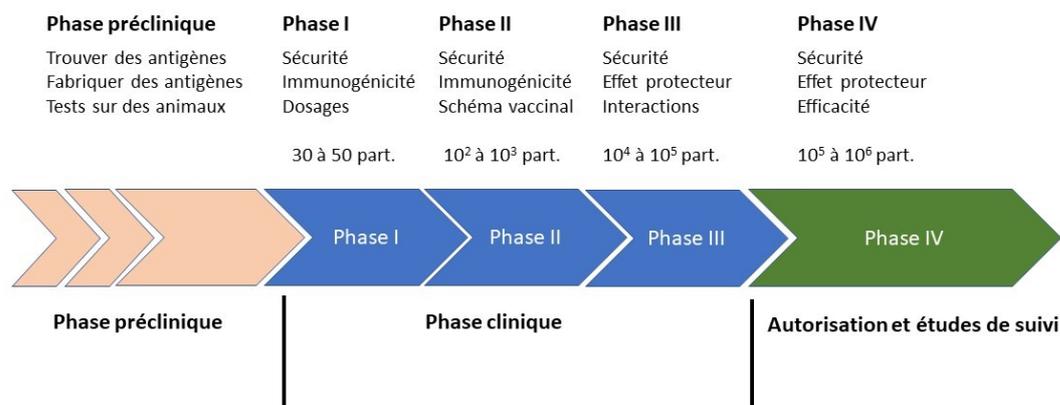
#### **A. La phase exploratrice**

La phase exploratrice a pour objectif de :

- comprendre la maladie et recueillir les données épidémiologiques qui s'y rapportent ;
- comprendre l'agent pathogène associé à la maladie et identifier ses caractéristiques biochimiques et physiques, les réservoirs et les modalités de prolifération ;
- identifier les protéines à utiliser (antigènes) pour prévenir ou traiter la maladie et générer des modèles animaux capables de mimer la maladie de l'homme ;
- sélectionner différents vaccins candidats et trouver des méthodes d'inactivation ou d'atténuation du pathogène. Et enfin, si nécessaire, trouver l'adjuvant le plus adapté à ce microbe.

Cette recherche est effectuée par les chercheurs des universités, des fondations publiques ou des laboratoires pharmaceutiques.

## B. La phase préclinique



**Figure 14 : Les différentes étapes du développement des vaccins. (40)**

Avant de commencer les études chez l'homme, il est nécessaire de passer par une phase de test appelée phase de développement « préclinique » (Figure 14). Cette phase a lieu au laboratoire, puis chez l'animal. Elle permet de :

- déterminer les doses optimales qui permettent de protéger sans entraîner de toxicité (innocuité) ;
- vérifier que ce vaccin est sans danger aux doses utilisées (tolérance) ;
- vérifier qu'il est efficace pour stimuler nos défenses immunitaires (pouvoir immunogène).

Les recherches sont faites chez différentes espèces animales en utilisant la même voie d'administration que celle qui sera utilisée chez l'homme.

Une fois que la sécurité de l'antigène est établie et le meilleur vaccin candidat sélectionné, on produit des lots pilotes permettant de passer à l'étape suivante.

## C. La phase clinique

Lorsque cette phase préclinique s'est déroulée avec succès, et comme pour tout médicament, le développement d'un vaccin nécessite que des « essais cliniques » soient réalisés chez l'homme.

Pour pouvoir débiter, l'essai clinique doit avoir obtenu un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

- Ces essais cliniques se déroulent en quatre phases.

### Phase I :

Cette phase I des essais cliniques implique un nombre restreint de volontaires en bonne santé (entre 10 et 100). Les chercheurs testent le vaccin pour la première fois sur des

humains afin d'évaluer son innocuité, de déterminer une plage de dosage qui soit sûre et d'identifier d'éventuels effets secondaires liés au vaccin.

Les tests de phase I peuvent également fournir des données initiales sur le dosage et le temps nécessaire entre les vaccinations afin d'obtenir une réponse immunitaire optimale. Cette première phase d'essais cliniques peut durer jusqu'à 18 mois.

#### Phase II :

Un groupe plus important de plusieurs centaines de personnes (entre 50 et 500) participe aux tests de phase II. Les objectifs sont d'étudier l'innocuité, l'immunogénicité, les doses proposées, le calendrier de vaccination et la méthode d'administration du vaccin candidat.

#### Phase III :

Le but de cette phase est de mener une étude d'efficacité et de sécurité à grande échelle au sein de la population à laquelle le vaccin est destiné : elle inclut plusieurs milliers de personnes. L'administration concomitante d'autres vaccins est aussi testée durant cette phase. Cette phase III des essais cliniques peut durer jusqu'à 5 ans.

L'évaluation des vaccins dans la phase II et III se font sur des sujets en bonne santé, souvent des nourrissons et des jeunes enfants. De ce fait, le rapport bénéfice/risque doit être très favorable.

#### Phase IV ou pharmacovigilance :

Une fois un vaccin mis sur le marché, les activités de pharmacovigilance permettent de détecter, évaluer, comprendre, prévenir et communiquer tout effet indésirable consécutif à la vaccination ou tout autre problème lié au vaccin ou à la vaccination.

Un suivi sur le long terme est souvent mené afin de démontrer que la protection apportée par le vaccin est durable. (41)

- Les bonnes pratiques cliniques

Toutes les recherches biomédicales sur des médicaments à usage humain sont réalisées conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques.

« Community guideline on Good clinical practice » CPMP/ICH/135/95 et « General considerations for clinical trials » CPMP/291/95 constituent l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international. Il doit être respecté tout au long des recherches biomédicales par le promoteur et l'investigateur : lors de la planification, du suivi, du contrôle de qualité, de l'audit, du recueil des données, de l'analyse et de l'expression des résultats. (42)

« Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children » CPMP/EWP (Efficacy working party) /462/95, sert de support pour la sécurité et la

qualité des essais chez l'enfant mais il encourage et facilite également la recherche des médicaments pédiatriques internationalement par l'harmonisation des données.

La déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association Mondiale Médicale est le texte fondateur des législations destinés à la protection des sujets et à la recherche médicale. (43)

Les textes réglementaires de référence apportent une base commune, mais le développement de chaque vaccin est un cas particulier. Les échanges entre les instances réglementaires et les firmes pharmaceutiques sont indispensables.

## **II. L'autorisation de mise sur le marché**

En tant que médicament immunologique, les vaccins doivent au regard de la réglementation européenne suivre les mêmes règles qu'un médicament conventionnel. Tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable, avant sa mise sur le marché.

### **A. Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché**

Il existe quatre procédures d'autorisation des médicaments, trois procédures européennes et une procédure nationale.

- La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) via un comité spécialisé : le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Deux états désignés comme rapporteurs par le comité évaluent le dossier et transmettent leur rapport aux autres États pour commentaires. Le CHMP émet alors un avis qu'il transmet ensuite à la Commission européenne. C'est elle qui prend la décision administrative (accord ou refus d'AMM).
- La procédure de reconnaissance mutuelle repose sur le fait que l'AMM accordée par un État membre de l'Union européenne (État de référence) soit reconnue par les autres États membres dans lesquels le médicament est destiné à être mis sur le marché. L'État de référence évalue le vaccin et rédige un rapport d'évaluation soumis aux autres États concernés.
- La procédure décentralisée repose sur le même principe que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle avec deux différences importantes :
  - aucune AMM ne doit avoir été accordée auparavant dans l'Union européenne pour le même produit ;
  - le dossier est soumis simultanément dans tous les États membres (État de référence et ensemble des pays concernés par la mise sur le marché).

Pour ces deux dernières procédures, ce sont les autorités nationales compétentes (en France l'ANSM) qui délivrent les AMM.

- En France, la procédure nationale concerne des médicaments autorisés uniquement en France. La décision finale de mise sur le marché revient au directeur de l'ANSM.

L'AMM est valable pour une durée de 5 ans et peut être suspendue ou retirée (article R-5139 du CSP) à tout moment si :

- la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ;
- l'effet thérapeutique fait défaut ;
- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- les renseignements fournis sont erronés ;
- les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies ;
- l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues. (44)

### **Cas particuliers :**

La procédure centralisée est obligatoire pour les vaccins issus des biotechnologies.

Il existe une procédure exceptionnelle, accélérée et adaptée pour le vaccin de la grippe saisonnière. En effet, une modification de la souche active de ce dernier est considérée comme une modification majeure de type II et nécessite une autorisation préalable qui peut prendre 60 jours. Cette procédure dite « mock-up » permet une accélération de celle-ci dans un contexte de pandémie.

Un vaccin « mock-up » est un prototype, un modèle de vaccin avec le même procédé de fabrication et la même composition. L'évaluation de la souche est effectuée par extrapolation des résultats.

## **B. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché**

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande qui doit être présenté au format standard dit CTD (« Common Technical Document »). Ce format est commun pour tous les états de l'Espace Economique Européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales.

En résumé, le dossier est constitué de 5 modules :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit
- Module 2 : Synthèse des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
- Module 4 : Données non cliniques.
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2 à 5 sont identiques pour l'Union européenne, les Etats-Unis et le Japon. La description détaillée du format du dossier peut être trouvée sur le site de la Commission européenne.

Aujourd'hui, le dossier d'enregistrement est soumis dans un format électronique harmonisé (eCTD). (45)

### C. Les vaccins commercialisés en France

Dans le tableau ci-dessous sont regroupés les différents vaccins commercialisés en France.

Noms commerciaux	Vaccination contre :	Population concernée
ACT-Hib	<i>Hæmophilus influenzae</i>	Nourrissons, Enfants
<b>BOOSTRIXTETRA</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Adolescents, Adultes
CERVARIX	Papillomavirus humain	Adolescents
ENGERIX B	Hépatite B	Enfants, Adultes
GARDASIL 9	Papillomavirus humain	Adolescents
HBVAXPRO	Hépatite B	Enfants, Adultes
<b>HEXYON</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae</i> , Hépatite B	Nourrissons
IMOVAX POLIO	Poliomyélite	
<b>INFANRIXHEXA</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae</i> , Hépatite B	Nourrissons
<b>INFANRIXQUINTA</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae</i>	Nourrissons
<b>INFANRIXTETRA</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Nourrissons, Enfants
MENJUGATE	Méningocoque C	Nourrissons
<b>M-M-RVAXPRO</b>	Rougeole, oreillons, rubéole	Nourrissons
NEISVAC	Méningocoque C	Nourrissons
<b>PENTAVAC</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae</i>	Nourrissons
PREVENAR 13	Pneumocoques	Nourrissons
<b>PRIORIX</b>	Rougeole, oreillons, rubéole	Nourrissons
<b>REPEVAX</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Adolescents, Adultes
<b>REVAXIS</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Adultes
<b>TETRAVAC ACELLULAIRE</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Nourrissons, Enfants
Vaccin BCG contre la tuberculose	Tuberculose	Nourrissons
<b>VAXELIS</b>	Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae</i> , Hépatite B	Nourrissons
ZOSTAVAX	Zona	Adultes

En gras : vaccins combinés

**Tableau 5 : Tableau des vaccins commercialisés présents dans les recommandations vaccinales générales (hors voyages et situations particulières).**

### III. Le cycle de fabrication

Les vaccins ne pouvant pas être synthétisés chimiquement, sont sujets à de nombreuses difficultés de reproductibilité et de fabrication. De ce fait, leur efficacité et leur innocuité repose sur la validation des procédés de fabrication ainsi que sur le contrôle qualité des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis.

Le cycle de production d'un vaccin dure de 6 à 36 mois, comparé à celui du médicament qui dure de quelques semaines à 6 mois. 70 % du temps de fabrication sont consacrés à des contrôles de qualité et de sécurité, contrôles effectués à chaque étape de la fabrication. (46)

#### A. La production de la substance active

Il s'agit de produire l'antigène capable d'induire la réponse immunitaire chez le patient. Qu'il soit sous unitaire, à germe entier vivant ou inactivé, chaque type de vaccin est produit de manière spécifique mais leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes (Figure 15) :

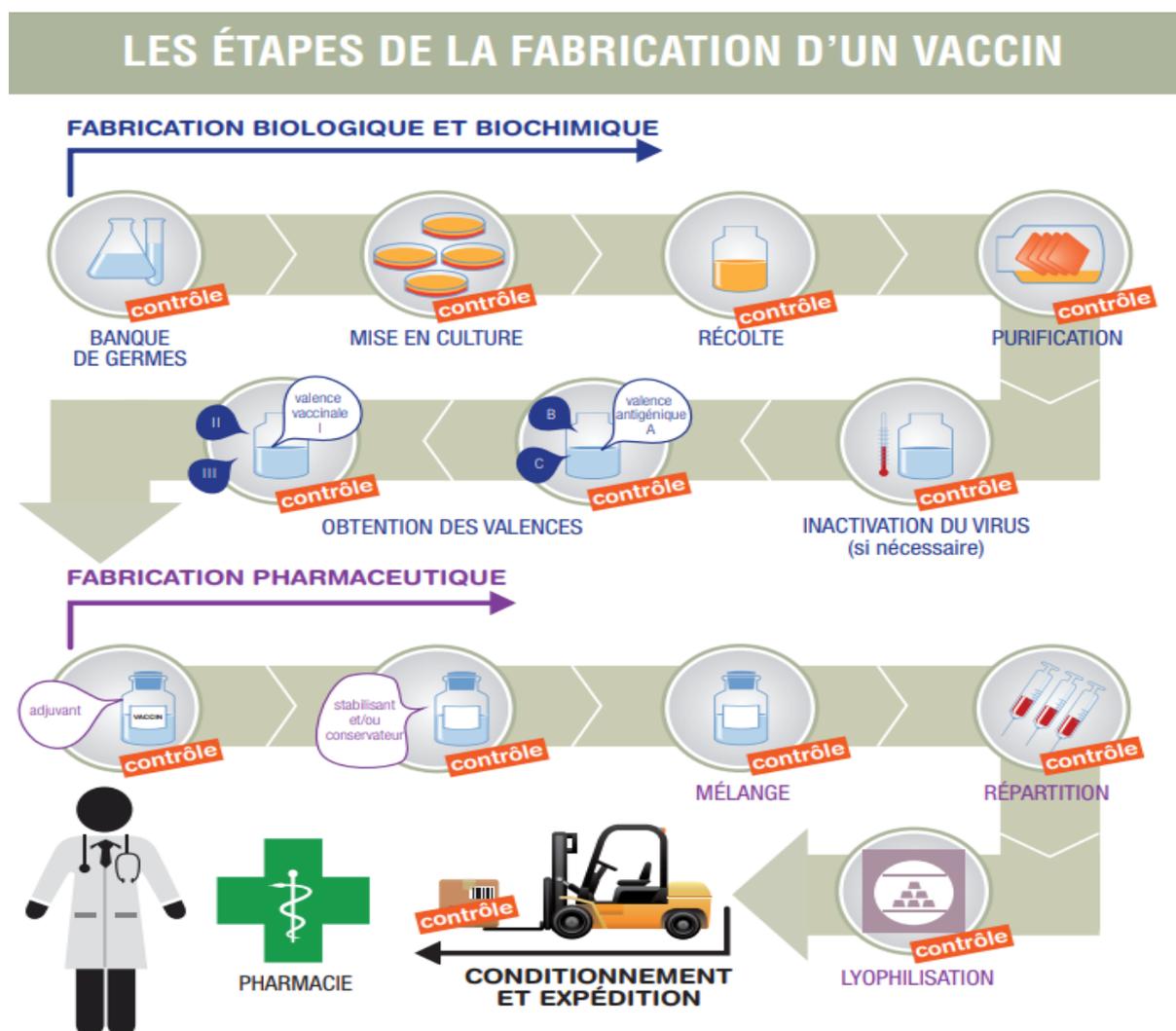


Figure 15 : Le cycle de fabrication des vaccins (LEEM 2016)

### 1. Constitution de la banque de germes :

Point de départ du procédé, la banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

### 2. Mise en culture et amplification :

Il faut parfaitement maîtriser les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (grippe, fièvre jaune).

### 3. Récolte :

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

### 4. Purification et concentration :

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple).

### 5. Inactivation de la substance produite si nécessaire :

L'inactivation par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie.

### 6. Fabrication des valences antigéniques :

Cette étape consiste à rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé, par exemple les trois types du vaccin contre la poliomyélite inactivé. (47)

## **B. La production pharmaceutique**

La mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final qui sera proposé en pharmacie.

### 1. Assemblage des valences pour les vaccins combinés :

Les valences sont associées comme par exemple pour le vaccin DTCP.

### 2. Formulation :

Des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés : les adjuvants servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire.

Les conservateurs et les stabilisants améliorent la stabilité du composé.

Des conservateurs peuvent être utilisés dans les présentations multidoses.

### 3. Répartition aseptique :

Le produit est mis en flacon ou en seringue de manière stérile (sans germe inopportun).

### 4. Lyophilisation si nécessaire :

Cette étape permet de retirer l'eau dans un produit en le transformant en poudre, ce qui assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation.

### 5. Conditionnement :

Cette étape consiste en l'étiquetage et la mise en boîte sous forme de lots qui représentent un ensemble homogène de fabrication de doses, de 50 000 à 1 million de doses par lot selon le type de vaccin.

### 6. Contrôle et libération des lots :

Les vaccins ont la particularité de faire l'objet d'un double contrôle : par l'industriel et par une autorité indépendante. Lorsque ces deux contrôles sont satisfaisants, les lots sont libérés et prêts à être commercialisés.

### 7. Livraison des lots dans les pharmacies, hôpitaux, centres de vaccination, etc.

### C. Le contrôle des vaccins

La libération des lots est faite d'un double contrôle, spécifique aux vaccins : par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et en plus, par un industriel indépendant, garantissant la sécurité et la qualité optimale des vaccins.

Les contrôles sont effectués sur des échantillons de produits finis mais également sur les matières premières et les intermédiaires de production (tableau 6).

Tous les vaccins	Vaccins viraux	Vaccins bactériens
Identité et caractérisation du produit (profil physico-chimique)	Titrages en culture cellulaire pour les vaccins vivants atténués (ROR)	Tests d'activité in vivo (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire ou à germes entiers)
Activité in vitro / in vivo	Test d'activité in vitro principalement par méthode ELISA (vaccin anti-VHB, vaccin polio inactivé)	Tests in vitro de toxicité, d'identité et de suivi de production (tétanos, diphtérie, coqueluche)
Stabilité et sécurité microbiologique	Test de neurovirulence (vaccin polio)	

**Tableau 6 : Les principaux contrôles du produit fini. (46)**

À la suite de ces contrôles effectués en laboratoire et de l'analyse des données fournies par le fabricant, il sera remis par l'autorité de santé concernée un certificat de libération des lots de vaccins permettant la circulation du lot au sein de l'Union européenne.

### D. La distribution

Lorsque ces deux contrôles sont satisfaisants, les vaccins sont distribués aux centres de vaccination et aux pharmacies. La distribution et le stockage suivent toujours des règles strictes notamment le respect de la chaîne du froid.

En France, le vaccin est délivré aux patients qui l'emmène chez son médecin, son infirmière ou sa sage-femme pour être administré.

Depuis octobre 2017, il est autorisé à titre d'expérimentation dans certaines régions, la vaccination antigrippale par les pharmaciens. Le retour d'expérience étant bon, l'arrêté du 23 avril 2019 autorise les pharmaciens ayant reçu une formation adaptée et mis à disposition des locaux adaptés à vacciner contre la grippe les adultes âgés de plus de 18 ans. (48)

### E. Les ruptures de stock

Les ruptures de stock sont un problème récurrent en pharmacie : elles témoignent des exigences de la fabrication des vaccins.

En effet, les différentes étapes de fabrication du vaccin sont nécessaires afin de garantir la sécurité et l'efficacité du produit final. Elles demandent énormément de temps. Si l'une de ces étapes est prise à défaut, le vaccin peut manquer. Cela en dépit des prévisions établies en fonction des recommandations du calendrier vaccinal, de la démographie du pays et des volumes consommés dans l'année. Qu'elles soient dues à un accident technique, à un brusque accroissement des besoins ou à un problème de qualité, les ruptures de stock sont relativement fréquentes.

Lorsqu'un médicament est en flux tendu, les laboratoires doivent trancher et hiérarchiser leur priorité. Les laboratoires en distribuent aux pays en alerte sanitaire et une réserve est conservée en cas d'épidémie.

De plus, la production des vaccins nécessite un savoir-faire pointu, des équipements sophistiqués et des investissements considérables. En conséquence, seuls quelques laboratoires pharmaceutiques possèdent les moyens techniques et financiers pour les fabriquer. Sanofi, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Pfizer et Novartis sont les laboratoires pharmaceutiques qui présentent 80% du marché mondial des vaccins.

## **IV. La composition des vaccins**

### **A. Les substances actives**

Les vaccins sont composés d'une ou plusieurs substances actives d'origine biologique appelées « antigènes vaccinaux », qui sont issus de bactéries ou de virus.

En fonction de la nature de l'agent pathogène, on définit les différents types de vaccins :

- vaccin vivant atténué : agent pathogène vivant dont la virulence a été diminuée ;
- vaccin inactivé : agent pathogène tué ;
- vaccin sous-unitaire : fragments de l'agent pathogène.

### **B. Les adjuvants**

Les adjuvants sont des substances inertes, non immunogènes mais immunostimulantes qui, administrées en même temps et au même site qu'un antigène, vont accroître la réponse immunitaire vis-à-vis de ce dernier, augmenter son immunogénicité et éviter la tolérance. Ils permettent ainsi d'amplifier la réponse immunitaire spécifique des vaccins inactivés et surtout des vaccins sous-unitaires qui, seuls, sont incapables d'induire une réponse immunitaire protectrice.

Ils permettent également de réduire la quantité d'antigènes à administrer, de diminuer le nombre d'injections nécessaires à une bonne immunisation et d'accroître la réponse immunitaire chez les faibles répondeurs (personnes âgées, immunodéprimées).

Il existe différents types d'adjuvants :

- sels d'aluminium : phosphate d'aluminium, hydroxyde d'aluminium hydraté, sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe. Le vaccin doit alors être injecté par voie intramusculaire car en sous-cutané, il peut causer une réaction inflammatoire importante.

- émulsions (squalènes « huile dans l'eau ») : AS03 et MF59.
- émulsions phospholipiques : AS04 (composé d'hydroxyde d'aluminium et de monophosphoryl lipid A).
- liposomes (vésicules artificielles formées de couches de lipides) et virosomes (liposomes incluant des protéines virales).

Présentant de nombreux intérêts cliniques et économiques, notamment en diminuant le nombre de doses requises et en ciblant de nouvelles maladies avec une efficacité toujours plus élevée, les adjuvants continuent de faire évoluer les pratiques vaccinales.(49)

### C. Les excipients

Les excipients sont des substances qui ne participent pas à l'activation de la réponse immunitaire, mais qui facilitent la préparation et l'administration d'un vaccin. Ils contribuent également à la stabilité ainsi qu'à la conservation du vaccin.

Les excipients appartiennent à plusieurs catégories : liquide de suspension/solvant, stabilisateurs, conservateurs.

- Liquide de suspension/solvant :
  - eau ppi (pour préparations injectables) le plus souvent,
  - une solution saline stérile (chlorure de sodium, de potassium, de magnésium).
  - un liquide plus complexe.

Ils sont utilisés pour diluer le vaccin avant son administration.

- Stabilisateurs :
  - protéines (albumine bovine ou sérum bovin, albumine humaine, gélatine hydrolysée),
  - acides aminés (glycérine, L-histidine, glutamate),
  - sucres simples ou complexes (lactose, sorbitol, saccharose, mannitol),
  - surfactants (polysorbate 80, polysorbate 20) assurant l'homogénéité du produit,
  - substances tampons (acide acétique, hydroxyde de sodium, phosphate disodique ou monosodique déshydraté, bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, chlorure de magnésium hexahydraté, hydrogénosuccinate d'alpha-tocophérol) : elles stabilisent le pH.

Ces produits servent à la stabilisation des antigènes tout au long de la fabrication ou à la prévention de l'adhérence des antigènes aux parois de verre, qui réduirait l'immunogénicité.

- Conservateurs :
  - Thiomersal,
  - Phénol,
  - 2-phénoxyéthanol,
  - Octoxynol-9, octoxynol-10,
  - Nonoxynol,
  - Borax,
  - Glutaraldéhyde,
  - Formaldéhyde.

Les conservateurs préviennent toute prolifération bactérienne ou fongique et sont surtout utilisés pour les présentations multidoses. (50)

Le thiomersal est un composé contenant du mercure, utilisé depuis de nombreuses années comme conservateur. Bien qu'aucune étude sur l'éventuelle toxicité des faibles doses de mercure apportées par ce conservateur n'ait permis de conclure à l'existence d'un risque associé, l'ANSM a demandé que par précaution, son utilisation soit progressivement éliminée de la composition des vaccins, en particulier ceux destinés à un usage pédiatrique. (51)

Il faut noter cependant qu'en France, un seul vaccin commercialisé actuellement contient du thiomersal (vaccin SPIROLEPT, contre la leptospirose). (52)

#### **D. Les résidus de fabrication**

Les résidus de fabrication sont des produits utilisés lors de la fabrication du vaccin, que l'on a cherché à éliminer, mais qui peuvent subsister à l'état de traces.

Il s'agit :

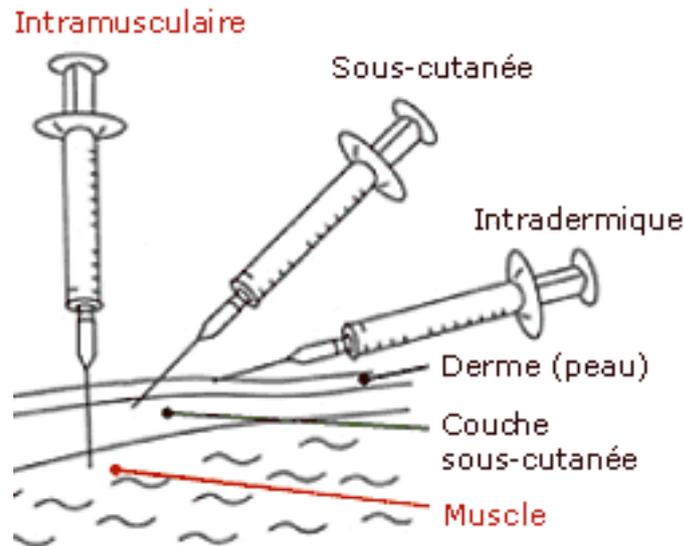
- de produits d'inactivation (utilisés pour éliminer la pathogénicité de l'antigène tout en conservant ses propriétés immunogènes) : formaldéhyde, glutaraldéhyde, bromure de cétyltriméthylammonium, bêta-propiolactone, désoxycholate de sodium,
- d'antibiotiques (utilisés afin d'empêcher la contamination du milieu de culture) : néomycine, polymixine B, gentamicine, streptomycine, kanamycine, etc.
- de milieux de culture : cellules d'embryon de poulet, œufs embryonnés de poule, cellules de rein de singe (ex : cellules Vero), cellules diploïdes humaines (ex : MRD-5), levures, albumine recombinante humaine à l'état de traces, etc. Il existe des milieux de culture standardisés comme par exemple le milieu 199 Hanks (qui contient des acides aminés, des sels minéraux, des vitamines et de l'eau ppi) ou le milieu minimum essentiel Eagle. Le produit final purifié peut contenir certaines protéines de ces milieux de culture à l'état de traces. Il convient d'être vigilant en cas d'allergie aux protéines de l'œuf.
- d'indicateurs colorés de pH (utilisés pour contrôler le pH du milieu de culture, qui doit rester neutre) : rouge de phénol.

#### **V. Les voies d'administration**

La technique d'administration varie en fonction de l'âge et des caractéristiques physiques des patients. Elle varie également en fonction de la composition des vaccins et des études menées sur ceux-ci.

Avant toute injection, il est nécessaire de désinfecter la peau avec un antiseptique ou de l'alcool (attendre l'évaporation).

Différentes voies d'administration (IM, SC, ID) et lieux d'injections sont possibles en fonction des situations (Figure 16).



**Figure 16 : Les différentes voies d'administration des vaccins injectables (53)**

Dans tous les cas, la voie intraveineuse ne doit pas être utilisée. En France, l'administration de vaccins dans la fesse des nourrissons n'est plus recommandée. En effet, le tissu graisseux est épais à cet endroit et l'injection est donc plus souvent intragrasseuse qu'intramusculaire. Il existe donc un risque de perte d'efficacité ainsi qu'un risque d'atteinte du nerf sciatique. (18)

#### **A. La voie sous-cutanée**

Elle se fait dans la région du deltoïde en pinçant la peau entre le pouce et l'index, et en piquant avec l'aiguille inclinée à 45 degrés la base du pli cutané ainsi formé. Le vaccin est injecté dans le tissu conjonctif sous la peau.

La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux (rougeole, oreillon, rubéole, fièvre jaune) et est utilisés quand la voie IM ne peut l'être. C'est le cas chez les patients thrombocytopeniques ou ayant des troubles de la coagulation à cause du risque de saignements.

#### **B. La voie intramusculaire**

La voie IM est l'une des deux voies les plus utilisées en France. L'injection se fait au niveau du deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. L'administration doit être réalisée en suivant un angle de 90°. Une technique d'injection en « Z » peut être réalisée à cet effet.

Chez le nourrisson de moins de 1 an, la vaccination est réalisée sur la face antérolatérale de la cuisse. Dans cette région, il n'y a ni nerf ni artère qui pourraient être touchés. Chez le nourrisson, le deltoïde n'est pas assez développé et l'aiguille risquerait de traverser le muscle.

Cette voie d'administration peut être préférée pour améliorer la tolérance et l'efficacité du vaccin. La voie intramusculaire permet également d'atténuer les réactions locales (œdème, rougeur, douleur) des vaccins adsorbés.

### **C. La voie intradermique**

Cette voie est réservée à l'injection du BCG (Bacille de Calmette et Guérin) offrant une protection relative contre la tuberculose. Ce geste est complexe à réaliser chez les nourrissons en raison de leur petite taille de bras.

L'injection se fait sous la peau, à la limite entre l'épiderme et le derme, en suivant un angle allant de 10° à 15°. Le site recommandé est situé au niveau du muscle deltoïde sur la face externe du bras, à la jonction entre la partie moyenne et supérieure.

L'injection du vaccin BCG se fait lentement jusqu'à apparition d'une papule en peau d'orange, signe d'une injection correcte, quel que soit le volume administré.

### **D. Les voies orales et nasales**

Les voies muqueuses orales et nasales sont peu utilisées à ce jour. Quelques rares vaccins sont administrés par voie orale (rotavirus) et par voie intranasale (vaccin vivant atténué antigrippal, non disponible en France) avec l'avantage d'induire une réponse immunitaire protectrice à la fois muqueuse et systémique et de s'opposer ainsi au franchissement des muqueuses par les agents pathogènes.

Ayant l'avantage d'être non invasive, cette voie présente toutefois l'inconvénient d'une imprécision dans les doses administrées.

## **VI. La pharmacovigilance**

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les données issues des essais cliniques ne permettent pas toujours d'identifier et de mesurer parfaitement les risques d'une spécialité en conditions réelles d'utilisation.

Après la commercialisation des vaccins, le contrôle de la sécurité d'emploi des vaccins continue, notamment par le suivi des déclarations d'effets indésirables (par la pharmacovigilance) et la conduite d'études pharmaco-épidémiologiques.

La pharmacovigilance consiste à détecter des signaux de sécurité, élaborer et évaluer les hypothèses de causalité entre le signal de sécurité et le médicament, prévenir les effets indésirables (EI) des médicaments, y compris les réactions liées aux vaccins. Elle permet de détecter les effets rares ou retardés et informe régulièrement les professionnels de santé et le grand public des résultats de ces suivis.

### **A. Les systèmes d'alerte**

Les effets indésirables sont à déclaration obligatoire s'ils sont graves (médicalement significatifs, provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, susceptibles de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité, une incapacité ou le décès) ou inattendus (non mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit RCP).

Les vaccins contenant les valences obligatoires chez l'enfant disposent d'un dispositif de surveillance renforcée. (54) C'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui assure l'organisation de la pharmacovigilance en France, par l'intermédiaire des centres régionaux de pharmacovigilance. L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité

et la qualité des médicaments ; ainsi que la surveillance des événements indésirables liés à leur utilisation. Elle exerce des activités de contrôle en laboratoire et conduit des inspections sur les sites de fabrication et de recherche.

## **1. Les notifications spontanées**

Les éventuels effets indésirables sont notifiés par déclaration spontanée au centre régional de pharmacovigilance CRPV par le médecin ou le professionnel de santé qui le constate, constituant la base du système de pharmacovigilance français.

Le patient ou son représentant (parent), ou une association sollicitée par le patient, peuvent également déclarer les effets indésirables constatés à la suite de l'administration d'un vaccin comme tout autre médicament. Le notificateur peut télécharger le formulaire de déclaration sur le site de l'ANSM.

Parmi les modalités prévues par l'ANSM pour assurer de manière optimale cette surveillance renforcée des vaccins figurent :

- une aide à la saisie d'un signalement spécifique aux vaccins sur le portail des signalements : [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) en complément du suivi d'indicateurs et de seuils d'alerte à partir des signalements recueillis sur ce portail.
- la mise en place d'une détection statistique des signaux sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).
- la mise en place d'indicateurs de suivi des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) adaptés à chacun des vaccins concernés.

La déclaration spontanée est loin d'être exhaustive, puisqu'on estime que seuls 1 à 10 % des EI graves sont notifiés. Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en termes de santé publique ou encore par le lien non fait par le médecin entre un effet et un médicament. Cela retarde ou empêche l'identification des effets très rares et la prise de décision de santé publique les concernant. (55) (56)

## **2. La pharmaco-épidémiologie**

La pharmaco-épidémiologie vise à confirmer ou infirmer les alertes identifiées par la notification spontanée. Elle s'appuie sur des méthodologies (études cas-témoins, étude de cohorte et cas « attendus-observés ») qui tentent d'évaluer le lien entre un événement indésirable notifié et un vaccin, et de quantifier le risque lié au vaccin dans la survenue de cet événement. Ces techniques de pharmaco-épidémiologie confirment (ou infirment) une association entre l'exposition à un vaccin et la survenue d'un effet indésirable et estiment la force de l'association mais ne permettent jamais d'affirmer une relation causale entre le vaccin et l'effet indésirable. Seuls les essais thérapeutiques ou les cohortes randomisés permettraient un jugement de causalité mais ils sont rarement réalisés en raison du très grand nombre de sujets qu'il serait nécessaire d'inclure, de la durée et du coût de ces études. (57)

En plus des activités de pharmacovigilance, l'ANSM va utiliser les informations issues du Système National des Données de Santé (SNDS) pour suivre l'évolution de l'incidence des événements indésirables post-vaccinaux identifiables à partir des données d'hospitalisations.

La pharmacovigilance est une démarche d'évaluation permanente qui peut remettre à tout moment en question le rapport bénéfice/risque du vaccin et entraîner une décision de santé publique. L'imputabilité de certains effets indésirables observés au décours d'un vaccin reste obscure en dépit de l'application des techniques de pharmacovigilance notamment lorsque l'effet indésirable survient à distance (ex : sclérose en plaque et hépatite B). En effet, une simple succession chronologique des événements ne suffit pas à démontrer une relation de cause à effet.

Les vaccins étant des médicaments à visée préventive, utilisés chez des sujets sains, ils doivent avoir, plus que tout autre médicament, une excellente tolérance pour être acceptés. Les événements indésirables qui surviennent après l'administration des vaccins sont moins bien acceptés que ceux associés à l'administration des médicaments.

## **B. Les contre-indications**

Les contre-indications réelles à la vaccination sont très rares. Elles peuvent différer en fonction du vaccin concerné. Les plus fréquentes sont :

- une allergie connue à l'un des composants du vaccin (allergie grave à l'œuf pour les vaccins cultivés sur embryons de poulet comme ceux de la grippe, de l'encéphalite à tiques ou de la fièvre jaune ou certains antibiotiques utilisés au cours de la fabrication et présents à l'état de trace dans le vaccin) ;
- des antécédents d'allergie grave lors d'une précédente vaccination ;
- les vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées par une maladie ou par un traitement (exemple du vaccin BCG chez les patients atteints du VIH : risque d'apparition de « bécégite » localisée ou disséminée).

Un épisode aigu fébrile au moment de la vaccination est une contre-indication provisoire. Il suffit de décaler la vaccination de 10 à 15 jours.

Les épisodes infectieux mineurs, l'asthme, l'eczéma, les dermatoses chroniques, les affections chroniques cardiaques, respiratoires, rénales ou hépatiques, les séquelles neurologiques, le diabète et la malnutrition ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations. (58)

### Vaccination des femmes enceintes :

A ce jour, aucune toxicité sur le fœtus n'a été montrée à la suite d'une administration de vaccin chez une femme enceinte. Par mesure de précaution, on considère cependant qu'il vaut mieux différer les vaccinations en post-partum sauf pour la vaccination antigrippale qui est indiquée à n'importe quel stade de la grossesse. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant la grossesse, bien que de nombreuses études aient montré l'absence de conséquences pour le fœtus : le risque est donc plus théorique que réel. Une vaccination réalisée par mégarde chez une femme enceinte ne justifie pas une interruption de la grossesse mais nécessite un suivi rapproché.

## C. Les effets indésirables

### 1. Les effets indésirables fréquents

Comme pour tout médicament, l'administration d'un vaccin peut entraîner des effets indésirables. Ils vont dépendre du vaccin et sont détaillés dans le RCP de chaque spécialité. De manière générale, certains effets indésirables sont communs :

- une réaction au point d'injection : dans les jours suivant l'injection en général, sauf pour le BCG où la réaction peut être différée jusqu'à 12 semaines après l'injection ;
- un épisode fébrile : dans les 3 premiers jours pour un vaccin inactivé, entre le 5<sup>ème</sup> et le 11<sup>ème</sup> jour pour les vaccins vivants atténués ;
- une éruption cutanée : précoce avec un vaccin inactivé, différée avec le vaccin contre la rougeole ;
- des réactions allergiques voire un choc anaphylactique si la personne vaccinée est allergique à l'un des composants du vaccin ;
- des convulsions (coqueluche, rougeole, etc.), des myalgies et des arthralgies, des céphalées, etc. ;
- des troubles digestifs type diarrhées, flatulences, ballonnements voire une invagination intestinale très rarement (vaccin contre le rotavirus per os).

Il est important de rassurer les patients qui sont souvent très inquiets à propos des vaccins, notamment chez les nourrissons. Les effets indésirables graves sont très rares et font l'objet d'un suivi et de recherches approfondies lorsqu'ils surviennent. Le risque de développer une maladie grave en ne se vaccinant pas est beaucoup plus important que celui de voir apparaître un effet indésirable lié à la vaccination. (59)

### 2. Les divers incidents hypothétiques liés aux vaccins

- Suspicion de lien entre autisme et vaccination contre la rougeole

L'exemple le plus criant de ce type d'effet indésirable inventés et largement repris par les ligues anti-vaccins est celui d'un lien entre le vaccin ROR et la survenue d'un trouble du spectre autistique. Ce lien épidémiologique avait été avancé par le Dr Wakefield, épidémiologiste anglais, dans un article devenu tristement célèbre et paru en 1998 dans The Lancet. Cette suspicion de lien a eu pour conséquence une diminution de la couverture vaccinale contre la rougeole et par conséquent, une augmentation des cas de rougeole.

De nombreuses études publiées par la suite réfutent également ce lien avec de multiples hypothèses étudiées. Il est avéré que l'étude suggérant ce lien était une fraude scientifique. La revue The Lancet a retiré l'article en 2010 et l'auteur Wakefield a été radié du conseil de l'ordre de Grande Bretagne. (60)

- Suspicion de lien entre la sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B

De nombreuses études réalisées entre 1996 et 2004 ont informé le lien suspecté entre la vaccination contre le virus de l'hépatite B et des effets indésirables graves, que ce soit concernant des atteintes neurologiques de type sclérose en plaques ou d'autres maladies auto-immunes.

Le lien entre la sclérose en plaques et le vaccin contre l'hépatite B peut s'expliquer de trois façons (61):

1. une coïncidence due au grand nombre de doses de vaccin anti-hépatite B administrées, la plupart à des individus de la tranche d'âge dans laquelle la sclérose en plaques survient initialement ;
2. un risque accru de démyélinisation du vaccin anti-hépatite B qui agirait comme un déclencheur chez les sujets prédisposés à la sclérose ;
3. un lien véritable de causalité entre la vaccination anti-hépatite B et la sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes.

Après 17 ans d'instruction qui ont fait tant de mal à la vaccination en France, le Tribunal de grande instance de Paris a rendu, le 9 mars 2016, un non-lieu dans l'enquête sur le vaccin contre l'hépatite B. La décision de la juge d'instruction est conforme aux réquisitions du parquet : absence de « causalité certaine » entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de certaines maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques, ne retenant pas de « faute d'imprudence ou de négligence » des mis en cause. (62)

- Suspicion de toxicité des adjuvants

L'aluminium a été introduit comme adjuvant dès 1926. L'hydroxyde d'aluminium est la forme la plus utilisée car elle est très immunogène en particulier pendant la phase de primo-vaccination.

Au vu des données disponibles à ce jour, avec un recul d'utilisation de 90 ans et des centaines de millions de doses injectées, la balance bénéfice/risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique n'est pas remise en cause. Les études actuelles n'ont pas permis de démontrer l'existence d'un lien entre l'aluminium et la myofasciite à macrophages. (63)

- Suspicion de dangers des vaccins combinés

Les vaccins combinés ont comme intérêt principal de faciliter la vaccination des nourrissons (moins d'injections, moins de rendez-médicaux).

Les lobbys anti-vaccins dénoncent un « épuisement du système immunitaire » lors de l'administration des vaccins combinés. Cela n'est basé sur aucune base scientifique ; la stimulation du système immunitaire induite par un vaccin est négligeable par rapport à ses capacités de réponse et par rapport aux stimulations environnementales quotidiennes. En effet, les nourrissons sont au contact avec un très grand nombre d'antigènes dès leur naissance. (64)

D'une manière générale, pour affirmer les effets secondaires d'un vaccin, il faut réunir des critères de causalité, basés sur une rigueur de raisonnement, sur la reproductibilité des événements observés, la spécificité et la relation temporelle claire entre un vaccin et effets secondaires.

## CHAPITRE 3 : LES ENJEUX DE LA VACCINATION AUJOURD'HUI

Les vaccins présentent des caractéristiques spécifiques par rapport à tout autre médicament, dans la mesure où ils sont administrés à des personnes non malades et qu'ils visent souvent à protéger non seulement un individu mais des groupes de population, voire l'ensemble d'une population.

### I. La politique vaccinale en France

La politique vaccinale a pour objet de définir la meilleure utilisation possible des vaccins pour protéger une population et les moyens à mettre en œuvre pour y parvenir.

Cette politique s'intègre dans la lutte contre les maladies infectieuses et doit s'adapter à l'évolution de leur épidémiologie ; elle doit aussi tenir compte des connaissances médicales et scientifiques, des recommandations internationales (notamment de l'OMS), ainsi que des progrès technologiques en matière de vaccins. (65)

La politique vaccinale a différentes missions :

- établir des recommandations de vaccination en s'appuyant sur une expertise scientifique ;
- déterminer les conditions de prise en charge des vaccins ;
- préciser les modalités de réalisation des vaccinations et de diffusion des informations sur ce sujet ;
- établir les conditions de réparation et d'indemnisation d'effets indésirables observés ou de dommage constatés après une vaccination ainsi que les responsabilités des professionnels de santé qui la pratiquent.

#### A. Élaboration de la politique vaccinale

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique en matière de vaccination donne à l'Etat la compétence et la pleine responsabilité de la mise en œuvre de la politique vaccinale.

*« La politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la Santé publique ». (66)*

La politique vaccinale est élaborée à partir des expertises scientifiques, épidémiologiques et médico-économiques. Ces expertises étaient auparavant établies par le Comité Technique des Vaccinations du HCSP. Depuis mars 2017, ce comité est remplacé par la Commission Technique des Vaccinations (CTV) placée sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS), d'après l'article 4 de la loi n°2017-220 du 23 février 2017.

Ainsi, la HAS est maintenant soumise à de nouvelles missions en matière de politique vaccinale et doit *« participer à l'élaboration de la politique de vaccination et émettre des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du ministre chargé de la santé, en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les*

*bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques* ». (67)

### **La Commission Technique des Vaccinations (CTV)**

La CTV comporte 23 membres qualifiés avec voix délibérative représentant les diverses spécialités ou professions concernées par la vaccination : vaccinologie, pédiatrie, santé publique, médecine générale, infectiologie, microbiologie, immunologie, médecine du travail, gériatrie, gynécologie obstétrique/sage femme, santé scolaire, économie de la santé, biostatistique, sciences humaines et sociales. Elle comporte également des membres non médecins : un infirmier, un pharmacien et un membre représentant les associations de patients ou d'usagers comme le Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS). (68)

Elle comporte également 10 membres de droit avec voix consultative issus de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Santé Publique France, les caisses d'assurance maladie et des directions centrales des ministères concernés.

Cette composition plus hétéroclite et novatrice est en adéquation avec les nouveaux enjeux en matière de vaccination et permet de mener des expertises pluridisciplinaires, assurant ainsi une adéquation de la politique vaccinale.

Conformément au règlement intérieur du collège de la HAS, la Commission a pour missions dans le cadre de la participation de la HAS à l'élaboration de la politique de vaccination, de préparer les délibérations du collège relatives :

- aux recommandations vaccinales, y compris en urgence, à la demande du ministre chargé de la santé en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques (article L. 161-37 du code de la sécurité sociale) ;
- au calendrier vaccinal arrêté par le ministre chargé de la santé (article L. 3111-1 du code de la santé publique) ;
- aux mentions minimales obligatoires des campagnes publicitaires portant sur des vaccins (articles L. 5122-6 et L. 5122-9 du code de la santé publique) ;
- aux décrets ou arrêtés mentionnés aux articles L. 3111-3, L. 3111-4, L. 3112-1 et L. 4311-1 du code de la santé publique.

La CTV assure une veille scientifique sur les évolutions et perspectives en matière de vaccin. Elle collabore à la préparation des avis de la Commission de la Transparence (CT) et de la Commission d'évaluation économique en santé publique (CEESP) portant sur les vaccins. (69)

### **B. Organismes et instances participant à l'élaboration de la politique vaccinale**

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'ANSM est impliquée d'une part dans la délivrance et le renouvellement des Autorisations de Mises sur le marché (AMM) des produits de santé, dont les vaccins,

après dépôt du dossier de demande d'AMM par l'industriel. En cas d'avis favorable, elle détermine les conditions relatives à la publicité des vaccins.

L'ANSM est responsable du contrôle de la qualité des médicaments en France et donc des vaccins. Elle doit s'assurer de leur conformité aux normes de qualités internationales voulues par l'Organisation mondiale de la santé.

L'ANSM dirige également la surveillance et la prévention des effets indésirables résultant de l'utilisation des produits de santé mis sur le marché, grâce au réseau de pharmacovigilance établi à l'échelle nationale et régionale (CRPV). Les données de pharmacovigilance sont utilisées par la CTV dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque des vaccins.

➤ La Haute Autorité de Santé

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dont les missions sont :

- l'évaluation des produits de santé, des dispositifs médicaux, des pratiques des professionnels de santé et leurs rapports coût-efficacité ;
- d'établir des recommandations portant sur les bonnes pratiques, la santé publique, la stratégie vaccinale et l'ensemble des soins utilisés à cette fin ;
- de mesurer et d'améliorer les pratiques relatives à la santé (certification et évaluation des établissements de santé). (70)

La HAS dispose également de commissions d'évaluation telles que la Commission de la transparence (CT) qui évalue le service médical rendu (SMR) des produits de santé, conditionnant le remboursement ou non des vaccins. L'inscription sur la liste des spécialités prises en charge par l'Assurance Maladie est fixée par arrêté par le ministre de la santé après avis de la CT si le SMR est jugé suffisamment favorable. Puis, le taux de remboursement est établi par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) selon le niveau du SMR et la gravité de l'affection concernée.

La Commission fixe également le niveau de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), en fonction des thérapeutiques existantes disponibles.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) de la HAS fixe le prix de vente du vaccin selon le niveau de l'ASMR notamment, par une convention établie avec l'industriel. (71)

➤ L'Assurance maladie

L'Assurance maladie rembourse les vaccins (*liste de vaccins remboursés fixée par arrêté ministériel*) et leur administration, et mène des campagnes de promotion de la vaccination (notamment grippe et rougeole-oreillons-rubéole) auprès des assurés et des professionnels de santé.

Elle participe à la Commission de la transparence et à la Commission d'évaluation économique en santé publique (CEESP), ainsi qu'à la fixation du prix du vaccin (CEPS) de la HAS.

Pour finir, elle fixe le taux de prise en charge du vaccin (décision de l'UNCAM en fonction du service médical rendu).

➤ Santé publique France

Santé publique France assure la surveillance des maladies à prévention vaccinale, évalue la couverture vaccinale et informe le public et les professionnels de santé sur la vaccination. (72)

### **C. La prise en charge des vaccinations**

Toute personne peut bénéficier gratuitement des vaccinations obligatoires, ainsi que de certaines vaccinations recommandées, dans les centres publics de vaccination et les services de protection maternelle et infantile (PMI).

En pratique les vaccins du calendrier vaccinal qu'ils soient obligatoires ou recommandés, sont pris en charge à 65% par l'assurance maladie obligatoire, les mutuelles prenant le plus souvent en charge les 35% restants.

Il existe des cas particuliers comme le vaccin contre la grippe saisonnière qui est entièrement pris en charge pour les populations à risque dont la liste est établie par le calendrier vaccinal.

Le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, vaccin ROR, est lui pris en charge à 100% pour les enfants entre 1 an et 17 ans révolus par l'assurance maladie qui le finance via le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire (FNEIPS).

Dans le cas du risque infectieux professionnel, c'est à l'employeur de financer l'immunisation des employés à risque de contamination sur avis du médecin du travail.

### **D. Evaluation et suivi de la politique vaccinale**

Pour évaluer l'efficacité de la politique vaccinale, l'État se base selon trois indicateurs :

- la mesure des taux de couvertures vaccinales qui reflètent le niveau d'application du programme de vaccination (nombre d'individus correctement vaccinés) ;
- la mesure de l'efficacité vaccinale, en termes d'efficacité sérologique (le vaccin induit-il la production d'anticorps spécifiques neutralisant chez le sujet vacciné ?) et d'efficacité clinique (le vaccin protège-t-il correctement les sujets vaccinés contre la maladie ?) ;
- les données de surveillance épidémiologique qui traduisent l'efficacité du programme de vaccination dans la réduction de l'incidence et de la mortalité des maladies infectieuses.

Le suivi de ces indicateurs permet à long terme de mesurer l'impact de la politique vaccinale sur les maladies infectieuses, et d'adapter la stratégie vaccinale. (9)

## II. Les vaccinations obligatoires et recommandées

### A. Vaccinations obligatoires

En France, les premières vaccinations ont été mises en place lorsque les épidémies étaient très présentes et le niveau sanitaire de la population précaire : la vaccination contre la variole en 1902, contre la diphtérie en 1938, contre le tétanos en 1940, contre la tuberculose en 1950, puis contre la poliomyélite en 1964.

Depuis, ces obligations ont évolué avec le retrait de l'obligation de vaccination antivariolique en 1984 grâce à l'éradication de la maladie à l'échelle mondiale, et la suspension par décret en 2007 (décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 « relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG ») de l'obligation vaccinale contre la tuberculose par le BCG chez les enfants et les adolescents avant l'entrée en collectivité. (73)

En Janvier 2018, la liste des vaccinations obligatoires a été modifiée par la loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017 - art 49 de financement de la sécurité sociale pour 2018 (article L.3111-2), qui a procédé à un élargissement des obligations vaccinales chez le nourrisson et l'enfant avant leur entrée en collectivité.

Onze maladies infectieuses sont actuellement soumises à l'obligation vaccinale par l'Etat français, sauf contre-indication médicale reconnue, à effectuer dans les 18 premiers mois de l'enfant selon les modalités du calendrier vaccinal. (74)

Il s'agit de :

- la diphtérie ;
- le tétanos ;
- la poliomyélite ;
- la coqueluche ;
- les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b ;
- l'hépatite B ;
- les infections invasives à pneumocoque ;
- la méningite à méningocoque de sérogroupe C ;
- la rougeole ;
- les oreillons ;
- la rubéole.

Pour les enfants nés avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2018, seules les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont exigées pour leur entrée en collectivité. Toutefois, toutes les autres vaccinations du calendrier vaccinal sont indispensables pour protéger ces enfants des maladies infectieuses évitables par la vaccination.

D'autres vaccinations ont également le statut de vaccination obligatoire pour certaines professions (liste non exhaustive) : fièvre typhoïde pour le personnel de laboratoire d'analyse, hépatite B pour « *les personnes des établissements de prévention ou de soins exposés à un risque de contamination lors de leur exercice professionnel* » selon l'article L.3111-4 du CSP ; et dans certains territoires (la fièvre jaune en Guyane française).

## **B. Vaccinations recommandées**

Le calendrier vaccinal définit un ensemble de vaccinations recommandées en population générale comme la vaccination des adolescentes filles et garçons contre les infections à certains Papillomavirus humain (HPV) à partir de janvier 2021.

Puis, des recommandations particulières à effectuer selon les risques d'exposition (territoriaux, milieux professionnels...), les états physiopathologiques des individus (maladies chroniques, traitements immunosuppresseurs...), l'âge (personnes âgées) et chez l'entourage d'individus à risque ne pouvant être vaccinés telle que la vaccination de l'entourage des nouveau-nés contre la coqueluche (stratégie du cocooning).

Les vaccins recommandés sont donc tout aussi importants et nécessaires que les vaccins obligatoires ; ils sont simplement plus récents. Ils permettent aussi de lutter contre des maladies graves voire mortelles chez les enfants et les adultes, qu'elles soient d'apparition rapide (par exemple certaines méningites ou septicémies) ou retardée (certains cancers).

## **C. Les dispositions réglementaires**

- Admission en collectivité

Article R.3111-8 (remplace l'art R.3111-17 abrogé) :

« I.- L'admission du mineur est subordonnée à la présentation du carnet de santé ou de tout autre document mentionné à l'article D.3111-6 attestant du respect de l'obligation prévue à l'article L.3111-2 :

« II.- Lorsqu'une ou plusieurs des vaccinations obligatoires font défaut, le mineur est provisoirement admis. Le maintien du mineur dans la collectivité d'enfants est subordonné à la réalisation des vaccinations faisant défaut qui peuvent être effectuées dans les trois mois de l'admission provisoire conformément au calendrier prévu à l'article L.3111-1. Les vaccinations n'ayant pu être réalisées dans ce délai sont poursuivies suivant le calendrier susmentionné... »

- Les dispositions pénales sont supprimées

« L'article L3116-4, qui prévoyait six mois d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende pour refus de vaccinations obligatoires est abrogé par la loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017 - art.49. »

L'article 227-17 du code pénal dispose quant à lui que : "Le fait, par le père ou la mère, de se soustraire, sans motif légitime, à ses obligations légales au point de compromettre la santé, la sécurité, la moralité ou l'éducation de son enfant mineur est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende. L'infraction prévue par le présent article est assimilée à un abandon de famille pour l'application du 3° de l'article 373 du code civil." (75)

## D. La responsabilité et les indemnisations

La vaccination constitue un acte médical qui nécessite un encadrement juridique : des conditions à remplir et un régime d'indemnisation en cas de complication.

- La responsabilité

La responsabilité des professionnels de santé est engagée en cas de faute. Tout d'abord, dans la prescription, le médecin est responsable de son indication (âge, état général, vérification de l'absence de pathologies en cours, recherches des contre-indications, l'exposition aux pathologies visées par la vaccination) et se doit d'informer d'une part, une désinformation face aux rumeurs circulants dû à la multiplication des sources d'information et d'autre part, une information adaptée sur l'efficacité mais également des effets indésirables au patient afin d'obtenir son consentement.

L'absence de proposition de vaccination obligatoire ou recommandé est également susceptible d'engager sa responsabilité. (76)

- Les réparations des préjudices

S'il y a faute, dans l'indication, la prescription, la réalisation ou le suivi du patient, mais également dans la fabrication du vaccin, la responsabilité du professionnel ou du fabricant est mise en cause.

La victime peut alors demander réparation en prouvant l'existence et l'ampleur du dommage ainsi que le lien de causalité entre la faute et le dommage. Si toutefois, aucune faute n'a été commise, elle peut faire sa demande à l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, des Affections Iatrogènes et des Infections Nosocomiales (ONIAM) via une procédure spécifique.

Selon Article L3111-9 CSP :

« Sans préjudice des actions qui pourraient être exercées conformément au droit commun, la réparation intégrale des préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire pratiquée, est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales institué à l'article L. 1142-22, au titre de la solidarité nationale.

L'office diligente une expertise et procède à toute investigation sans que puisse lui être opposé le secret professionnel.

L'offre d'indemnisation adressée à la victime ou, en cas de décès, à ses ayants droit est présentée par le directeur de l'office. Un conseil d'orientation, composé notamment de représentants des associations concernées, est placé auprès du conseil d'administration de l'office. »

En cas d'acceptation, l'ONIAM dispose d'un mois pour verser le montant de l'indemnisation. (77)

### III. Un moyen efficace et essentiel de protection

#### A. Un moyen de prévention

La vaccination, au même titre que les mesures d'hygiène, a un intérêt préventif individuel et collectif dont le bénéfice ultime est l'éradication de certaines maladies infectieuses (Figure 17).

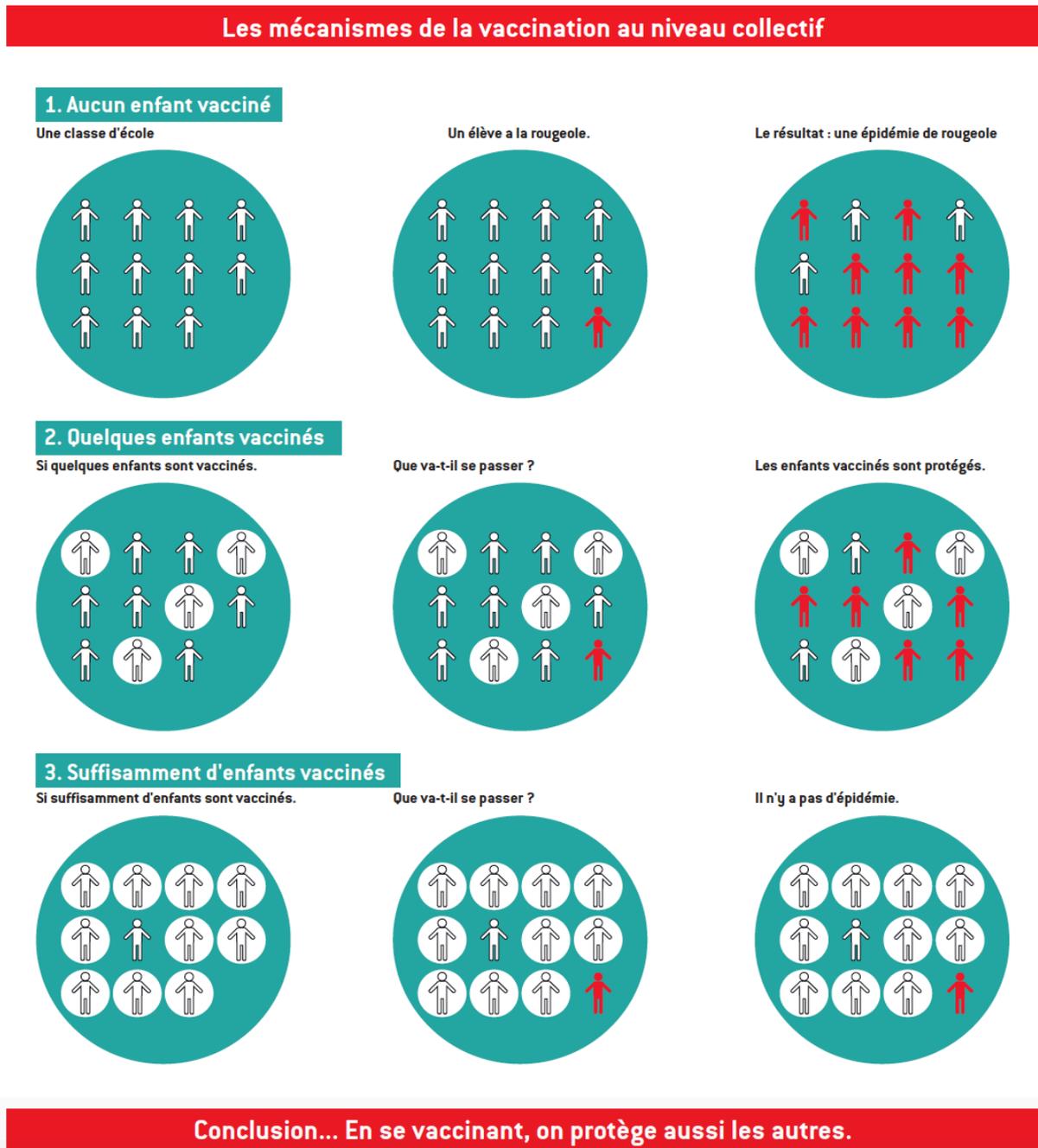


Figure 17 : L'intérêt collectif de la vaccination (79)

- Bénéfice individuel

La dimension individuelle consiste à l'induction d'une protection chez la personne vaccinée grâce à l'activation spécifique de son propre système immunitaire. Les durées de protections sont différentes d'un vaccin à l'autre, de quelques années pour la coqueluche à plusieurs décennies voire à vie pour d'autres (rougeole, rubéole, etc.).

- Bénéfice collectif

La vaccination va empêcher la multiplication de l'agent infectieux chez la personne vaccinée. Elle sera donc moins susceptible de transmettre la maladie à son entourage. En étant vaccinée, la personne évite donc à ses proches non vaccinés d'être contaminés, de développer la maladie et de disséminer l'agent infectieux.

La personne vaccinée agit, vis-à-vis du reste de la population, comme une barrière contre l'agent pathogène, en interrompant la chaîne de transmission. Plus la population est vaccinée, plus on réduit la circulation de la bactérie ou du virus concerné. Ce principe d'immunité de groupe est notamment bénéfique pour plusieurs catégories de personnes : les enfants encore trop jeunes pour être vaccinés, les personnes non vaccinées (contre-indication ou choix personnel), les personnes peu ou plus protégées par le vaccin qu'elles ont reçu auparavant.

Cependant, cet effet barrière d'immunité de groupe est limité dans le temps (persistance de malades dans la population avec qui on peut être potentiellement en contact à un moment donné) et l'espace (perte de protection lorsqu'on quitte l'environnement protecteur). (78)

Une exception : la vaccination contre le tétanos

Cette vaccination n'est pas concernée par la notion d'immunité collective. La contamination se fait par la biais de spores tétaniques, la plupart du temps présentes dans la terre. Cette maladie n'est pas transmissible de personne à personne. La vaccination contre le tétanos engendre donc uniquement une protection individuelle et exige que soit atteint le seuil d'immunité de groupe (pourcentage de personnes immunisées empêchant la circulation du germe).

## **1. La couverture vaccinale**

La couverture vaccinale correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle correspond au rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées (ayant reçu le nombre de doses adéquates à un âge donné) et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être dans la même population.

Elle reflète la bonne application d'un programme vaccinal. Sa mesure est confiée à l'InVS (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique), dont la mission est de suivre et d'évaluer la couverture vaccinale pour chaque vaccin, dans tous les groupes ciblés par les recommandations. Ces groupes peuvent être définis selon l'âge (couverture vaccinale contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de plus de 65 ans), la catégorie professionnelle (couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les

professionnels de santé), le territoire (couverture vaccinale contre la fièvre jaune en Guyane), la catégorie sociale (couverture vaccinale du BCG chez les enfants à risque élevé).

La couverture vaccinale apporte chez un individu une protection individuelle vis-à-vis des maladies infectieuses contre lesquelles elle protège, on parle de couverture individuelle.

Lorsque la couverture individuelle est élevée et dépasse un certain seuil, on obtient une couverture de groupe efficace qui permet de freiner la circulation des agents infectieux à transmission interhumaine stricte, et ainsi de protéger les individus non-vaccinés.

En dessous d'un certain seuil, la couverture collective est insuffisante, ce qui favorise l'émergence de nouvelles épidémies (rougeole, coqueluche...).

Les objectifs de santé publique ont établi les objectifs suivants :

- atteindre ou maintenir (selon les maladies) une couverture vaccinale d'au moins 95% pour les maladies à prévention vaccinale relevant des recommandations de vaccination en population générale ;
- atteindre une couverture vaccinale d'au moins 75% pour les groupes à risque concernant la grippe saisonnière selon les recommandations vaccinales.

Selon l'OMS, la couverture mondiale de la vaccination est restée stable ces dernières années. En 2019, environ 85% des nourrissons dans le monde ont reçu les trois doses du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche. (80) (81)

L'estimation de la couverture vaccinale s'établit à partir des données de couverture dite confirmée (carnet de vaccination...), plus fiables que les données de couverture déclarative, mais souvent moins disponibles chez l'adulte.

Il existe plusieurs outils d'évaluation de la couverture vaccinale en France : des outils directs et indirects. Les outils de recueil directs correspondent aux carnets de santé et aux certificats de santé chez les nourrissons et les jeunes enfants (0-24 mois), les enquêtes scolaires pour les enfants âgés de 2 à 15 ans, et des enquêtes locales et nationales pour les adultes, effectuées en population générale ou dans des populations cibles.

D'autres outils d'évaluation indirecte de la couverture vaccinale sont également exploités, comme les données relatives aux achats de vaccins en pharmacie, et les données de remboursement des vaccins par l'Assurance Maladie.

## **2. Eradication des maladies**

Chaque maladie a une épidémiologie propre et tous les pathogènes ne peuvent être éradiqué car :

- le réservoir n'est pas uniquement humain mais également animal et environnemental (cas du tétanos) ;
- les antigènes de certains pathogènes sont extrêmement variables d'une année à l'autre (cas de la grippe) ;
- le pathogène est très contagieux et la couverture vaccinale est insuffisante ;
- l'immunité acquise par la vaccination est insuffisante et pas assez durable.

L'OMS a déclaré en août 2020, l'élimination du virus de la polio sur le continent africain. C'est un aboutissement majeur pour le programme mondial d'éradication de la poliomyélite démarré 32 ans plus tôt. (82)

La surveillance de la rougeole met en évidence une circulation très active du virus dans certaines régions françaises depuis novembre 2017.

La première étape de la réussite des programmes de vaccination au niveau mondiale est d'éliminer au niveau national ou régional le pathogène et d'interrompre sa transmission autochtone. Elle nécessite une surveillance accrue des maladies infectieuses afin de cibler les actions de santé publique et la coopération de chaque individu à la vaccination pour assurer la protection de tous.

### **3. Mesures de prévention**

Les conditions de vie moderne (meilleure alimentation, promiscuité moindre et meilleure hygiène) ont grandement amélioré l'état de santé de millions de personnes. Des maladies, comme la tuberculose par exemple, sont beaucoup moins courantes car les conditions d'hygiène et d'habitat sont meilleures.

Malgré ces avantages, des épidémies de maladies évitables par la vaccination se déclarent toujours parce que les gens ne sont pas vaccinés ou ne le sont pas complètement. Des affections comme la rougeole et la coqueluche sont très contagieuses, quelles que soient l'hygiène et les conditions de vie.

Si l'amélioration des conditions de vie a joué un rôle déterminant dans la lutte contre certains types de maladies infectieuses, la vaccination à grande échelle y a aussi beaucoup contribué. (83)

Entre 2 et 3 millions : c'est le nombre de vies sauvées chaque année grâce à la vaccination, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

#### **B. L'efficacité vaccinale**

Un vaccin efficace est un vaccin suffisamment immunogène pour induire une réponse immunitaire protectrice.

En pratique, la sérologie avec le dosage des anticorps spécifiques et leur cinétique est le moyen le plus utilisé pour évaluer l'efficacité immunologique. Pour certains vaccins, il est ainsi possible d'établir des corrélations de protection, c'est-à-dire des seuils de titres d'anticorps au-delà desquels les individus sont protégés. Cependant, cette technique ne permet d'évaluer que l'immunité humorale.

Par ailleurs, l'efficacité biologique est mesurée par l'activité bactéricide du sérum.

D'autres moyens permettent d'évaluer l'efficacité des vaccins, notamment l'efficacité clinique :

- l'épidémiologie avec l'éradication ou la diminution de la prévalence de certaines souches et de maladies ;
- les études statistiques comparant :
  - le nombre de personnes touchées par la maladie dans la population vaccinée et la population non-vaccinée ;
  - le nombre de personnes touchées par la maladie dans le temps avant et après vaccination.

Maladies	Nombre de cas annuel (période de référence)	
	Avant introduction de la vaccination	Actuellement
Rubéole chez les femmes enceintes	190 (moyenne 1976-1980)	9 (moyenne 2011-2015)
Tétanos	850 (moyenne 1946-1950)	3 (moyenne 2005-2016)
Méningites à <i>Haemophilus influenzae</i> chez l'enfant de moins de 5 ans	600 (avant 1990)	<3 (moyenne 1999-2015)
Diphtérie	45 500 (1945)	0
Poliomyélite	1 700 (moyenne 1950-1954)	0
Rougeole	500 000 à 600 000 (avant 1980)	40 à 15 000 (2006-2016)

**Tableau 7 : Tableau de l'impact épidémiologique des vaccinations introduites dans le calendrier vaccinal du nourrisson avant 2000 en France**

On constate qu'après la vaccination (Tableau 7), les maladies concernées ont diminué de manière significative. Et actuellement, la poliomyélite et la diphtérie ont été éradiquée en France.

Des études épidémiologiques ont démontrés qu'une baisse de la couverture vaccinale ou l'arrêt d'une obligation vaccinale entraine systématiquement une recrudescence de la maladie correspondante.

### **Exemple de la recrudescence de la rougeole**

Plusieurs épidémies de rougeole se sont déclarées en Europe depuis quelques années. Entre octobre 2011 et septembre 2018, 5 311 cas déclarés ont été retenus en France. L'incidence des cas déclarés la plus élevée a concerné les enfants de moins de 1 an,

atteignant lors de la dernière vague (2017-2018) un taux de 30,7 cas pour 100 000 enfants. L'âge médian était de 15 ans.

Parmi l'ensemble des cas, 1 279 (24%) ont été hospitalisés, dont 244 pour pneumonie et 13 pour une encéphalite. Quatre sujets de 16 à 32 ans sont décédés. (84)

### **Exemple de la recrudescence de la coqueluche**

En France, la vaccination de masse contre la coqueluche (vaccin inactivé) dans les années 1960, entraîne une baisse considérable de la maladie. Mais ce vaccin induisait des effets indésirables graves : douleurs, fièvre, vomissements, convulsions.

Il était aussi très difficile à produire de manière reproductible ce qui a contraint l'agence du médicament à suspendre la vaccination contre des vaccins plus sûrs : les vaccins acellulaires. En effet, ces derniers ont permis la diminution des effets indésirables mais aux dépens de l'efficacité (ne dépassant pas 85% de protection vaccinale) et de la durée de protection (nécessitant des rappels plus rapprochés). (85)

Depuis 2010, la maladie affiche même une recrudescence inquiétante dans certains pays développés tels l'Australie, l'Angleterre, les Etats-Unis, la Hollande... ou bien encore la France. (86)

## **IV. Les nouvelles dispositions en matière de vaccination**

### **A. La vaccination par les pharmaciens**

Les pharmaciens d'officine constituent la première interface avec les patients sur le terrain. En effet, l'accessibilité géographique favorisée par un maillage territorial optimal combinée à une disponibilité temporelle de forte amplitude (grande plage horaire, gardes...) assurent aux patients l'accès à un professionnel de santé qualifié, même dans les zones rurales et les déserts médicaux.

Par ailleurs, le maillage territorial des officines assure une accessibilité homogène en vaccin sur tout le territoire. Aussi, grâce à leurs compétences scientifiques et à leur statut de professionnel de proximité, les pharmaciens d'officine occupent une place de choix pour l'information, la sensibilisation des patients et la promotion de la vaccination au comptoir.

Depuis l'automne 2019, les personnes identifiées « à risque » de grippe sévère ou compliquée peuvent se faire vacciner contre la grippe dans toutes les pharmacies de France ayant obtenu la validation par l'Agence Régionale de Santé.

Le bilan de l'expérimentation menée en 2018 dans quatre régions est en effet très positif. Plus de 743 000 personnes ont été vaccinées en officine, dont 23% pour la première fois.

La généralisation de la vaccination contre la grippe en officine pour la campagne 2019 a confirmé la forte adhésion de la population pour cette nouvelle mission du pharmacien, qui se caractérise notamment par une couverture vaccinale globale des patients à risque en progression (+ 1,2%).

A l'étranger, de nombreux pays ont déjà étendu la vaccination en officine à d'autres vaccins que celui contre la grippe. C'est le cas notamment du Portugal et des Etats-Unis qui ont, par exemple, autorisé la vaccination contre le pneumocoque et le méningocoque. La vaccination par le pharmacien d'officine a su ainsi s'ériger comme un service de prévention accessible et rapide qui permet d'assurer la simplification du parcours vaccinal et la valorisation de la profession. (87)

La pandémie du Covid a eu un impact significatif sur les vaccinations pédiatriques et adultes conduisant la Haute Autorité de Santé (HAS) à appeler à reprendre d'urgence les vaccinations, en priorité chez les nourrissons et les personnes fragiles.

Le pharmacien d'officine s'impose comme un acteur de la vaccination. A l'échelle nationale, il dispose désormais de toutes les compétences et d'une organisation adaptée pour accompagner le patient dans son parcours vaccinal et bénéficiaire, plus généralement, d'une extension de ses prérogatives dans ce domaine.

## **B. L'informatisation des données**

### **1. Le dossier pharmaceutique (DP)**

Le dossier pharmaceutique (Figure 18), grâce à la carte vitale, enregistre pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques).

Il a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé.

Les informations qui y sont, incluent l'identification (nom, prénom, date de naissance, sexe) du patient, le nom, la quantité et la date de délivrance des médicaments. Ces données sont ensuite archivées par l'hébergeur pendant une durée complémentaire de trente-deux mois. Au terme de cette durée totale, l'hébergeur détruit les données ainsi que les traces d'interventions. (88)



**Figure 18 : Les objectifs du Dossier Pharmaceutique. (89)**

Le DP-Patient permet au pharmacien de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. Il améliore donc la coordination entre professionnels de santé, le décroisement ville-hôpital et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale.

Aujourd'hui, en plus de sécuriser le patient, il sécurise la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, en proposant des services : DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels, DP-Suivi sanitaire.

Le DP-Patients, initialement développé dans les officines, gagne progressivement les établissements de santé et permet ainsi une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital. En effet, depuis octobre 2012, les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent accéder au DP dans les mêmes conditions que les pharmaciens d'officine. En complément, depuis début 2013 et jusqu'en décembre 2015, dans le cadre d'une expérimentation certains médecins hospitaliers (anesthésistes-réanimateurs, médecins exerçant dans les structures d'urgence et dans les structures de médecine gériatrique) ont pu accéder au DP.

Avec la publication de l'article 97 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, le déploiement du DP dans les établissements hospitaliers va se généraliser, tous les médecins hospitaliers y ayant aussi accès.

## **2. Le carnet de vaccination électronique**

Le Carnet de Vaccination Electronique (CVE) est un carnet regroupant les données de vaccination dématérialisées dont l'accès est confidentiel et sécurisé, pouvant être créé gratuitement par tout particulier sur le site mesvaccins.net. Il peut être partagé au médecin, au pharmacien et à tous les acteurs de la vaccination pour permettre de mieux gérer ses vaccinations et celles de ses proches et ainsi améliorer la couverture vaccinale.

Ce carnet regroupe les vaccins réalisés antérieurement et les vaccins à effectuer selon les résultats du questionnaire santé rempli, relatif à l'âge, aux antécédents médicaux, à la situation professionnelle et familiale. C'est également un site d'informations où on retrouve les dernières actualités sur la vaccination, la liste des vaccins recommandés et les recommandations pour tout voyage à l'étranger.

Le carnet de vaccination électronique est un outil de pharmacovigilance d'un grand intérêt pour les professionnels de santé. Il permet le suivi des effets indésirables en questionnant par SMS les personnes vaccinées, et génère un tableau de bord accessible aux autorités sanitaires, qui peuvent bénéficier de la remontée de nombreuses informations anonymes. (90)

### **C. Les outils de communications**

La méfiance de la population envers la vaccination a montré que la communication est essentielle. Elle doit être d'excellente qualité et faire appel à des professionnels de différentes disciplines (professionnels de la communication, scientifiques, épidémiologistes, sociologues, médecins, pharmaciens). (91)

#### Les campagnes de vaccination

Le pharmacien peut participer à différentes campagnes lancées par les autorités de santé et le gouvernement. Comme tous les professionnels de santé, il peut notamment participer à la semaine européenne de la vaccination.

Pour relayer la campagne, le comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) met à la disposition des professionnels de santé un ensemble de documents gratuits (affiches, outils à remettre au public et documents pour professionnels de santé) sur son site internet.

Le pharmacien peut fournir à tout patient diverses brochures sur la vaccination : le calendrier vaccinal de l'année en cours ainsi que des fiches expliquant pourquoi il faut se faire vacciner contre une pathologie et à quel moment. Ces fiches sont synthétiques, claires et rapides à lire, compréhensible de tous.

Le pharmacien dispose aussi de plusieurs affiches pour promouvoir la vaccination comme nous le montre la figure 19.



**Figure 19 : Affiche sur la vaccination (Cespharm)**

Le site Cespharm possède diverses brochures, affiches, carnet de suivi sur la vaccination mais pas seulement. Le site propose les mêmes services sur des thèmes et des pathologies variés comme le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les allergies, etc. ce qui permet au pharmacien de les distribuer à sa patientèle en fonction des besoins. (92)

### La semaine mondiale de la vaccination

Célébrée chaque année la dernière semaine d'avril, la Semaine mondiale de la vaccination a pour but de promouvoir la vaccination pour protéger les personnes de tout âge contre les maladies. C'est un événement organisé à l'initiative de l'OMS dans plus de 200 pays du monde.

Cette semaine est consacrée à expliquer les bénéfices de la vaccination et permet à chaque individu de faire le point sur sa propre situation. En France, elle est coordonnée par le ministère chargé de la Santé et Santé publique France, et pilotée en régions par les ARS.

Une plateforme d'échange est créée sur internet pour mettre à disposition différents documents (fiches conseils, affiches) pour permettre aux pharmaciens, médecins,

infirmières et tous les autres professionnels de santé d'informer leurs patients sur la vaccination. L'objectif vise à améliorer la couverture vaccinale et d'initier un dialogue entre le patient et le professionnel de santé.

Pour la campagne de 2018, l'accent était mis sur l'extension de l'obligation vaccinale des nourrissons et les bénéfices de la vaccination. (93)

La couverture vaccinale antigrippe a nettement augmenté depuis que les pharmaciens sont autorisés à vacciner. Son rôle de conseil et de prévention lui permet d'expliquer l'importance de la vaccination à un grand nombre de patients.

Le pharmacien dispose désormais de toutes les compétences et d'une organisation adaptée pour accompagner le patient dans son parcours vaccinal et bénéficiaire, plus généralement, d'une extension de ses prérogatives dans ce domaine.

On peut donc imaginer que dans les années à venir, la possibilité de délivrer directement les vaccins sans prescription médicale avec une prise en charge par la sécurité sociale voire même la vaccination à l'officine.

## Conclusion

La vaccination a été victime de son succès. En effet, les vaccins sont devenus un outil de premier choix en Santé Publique. Leur utilisation depuis plus d'un siècle a permis de réduire la mortalité infantile et ainsi d'augmenter l'espérance de vie dans la population mondiale.

La fabrication des vaccins résulte d'un processus long et coûteux ; les vaccins sont soumis à la réglementation des médicaments et sont contrôlés par un ensemble d'institutions nationales, européennes et internationales. C'est pourquoi les vaccins sont particulièrement sûrs et de si haute technologie.

Le calendrier vaccinal est aujourd'hui un outil mis au service des autorités sanitaires, des soignants et du grand public afin de lutter efficacement contre des maladies infectieuses graves. Il est régulièrement mis à jour en fonction des nouvelles données acquises de la science et des nouveaux vaccins mis à disposition par l'industrie pharmaceutique.

Si le calendrier vaccinal est mis à jour chaque année, certaines années du calendrier ont marqué un tournant majeur dans les politiques vaccinales. Face à une méfiance, engendrant parfois des refus de vaccination, les pouvoirs publics ont pris la décision d'élargir l'obligation vaccinale à onze vaccins pour tous les enfants nés après le 1<sup>er</sup> Janvier 2018. Cette mesure vise en premier lieu à protéger les enfants de maladies évitables et permet également d'envoyer un signal fort en faveur de la vaccination.

Aujourd'hui le principal défi de la politique vaccinale est la lutte contre la défiance grandissante vis-à-vis de la vaccination. Cette défiance est responsable de la résurgence de maladies que l'on pensait éradiquées comme la rougeole. De plus, les récentes polémiques vaccinales amplifiées par les médias et relayées par les réseaux sociaux, ont aussi contribué à la diminution de l'adhésion de la population envers la vaccination.

La pandémie de Covid-19 liée au SARS-CoV-2 rappelle qu'il est bien plus simple de lutter contre une maladie infectieuse lorsque l'on dispose d'un vaccin. On peut imaginer une augmentation des attentes et de la confiance vis-à-vis d'un potentiel vaccin.

Les professionnels de santé, dont les pharmaciens d'officine, ont un rôle crucial dans la promotion des vaccins et de la vaccination auprès du grand public.

Le métier de pharmacien est en train d'évoluer depuis quelques années avec de nouvelles missions comme la vaccination antigrippale à l'officine. L'enjeu de cette mesure est d'améliorer la couverture vaccinale en France, de simplifier l'accès à l'acte vaccinal et de réconcilier les Français avec la vaccination.

De nombreux pays européens comme le Portugal et l'Irlande ont déjà autorisé les pharmaciens d'officine à vacciner contre la grippe et/ou contre d'autres maladies et les bénéfices sont visibles ; alors pourquoi pas en France ?

## Bibliographie

1. Lambert R. L'exemple de la variole. Presse Médicale. 1 juill 2015;44(7):837-41.
2. Bonanni P, Santos JI. Vaccine evolution. Perspect Vaccinol. 1 août 2011;1(1):1-24.
3. Guérin N. Histoire de la vaccination: de l'empirisme aux vaccins recombinants. Rev Médecine Interne. janv 2007;28(1):3-8.
4. Stravaux R. La vaccination: des principes fondamentaux à sa réalisation à l'officine. Enquête auprès des pharmaciens seinomarins.
5. Hannoun C. La vaccination. Paris: Presses universitaires de France; 1999.
6. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc Bayl Univ Med Cent. janv 2005;18(1):21-5.
7. Bazin H. L'histoire des vaccinations. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2008. 471 p.
8. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. Rev Mal Respir. janv 2019;36(1):74-81.
9. Comité technique des Vaccinations F. Guide des vaccinations : édition 2012 [Internet]. 4<sup>e</sup> éd. Saint-Denis: INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé); 2012. 486 p. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_des\\_vaccinations\\_edition\\_2012.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf)
10. Rey M. Conceptions nouvelles dans la préparation des vacc1•ns . et l'usage des vaccinations. :9.
11. Eradication WHO/C for the C of S, Organization WH. L' éradication mondiale de la variole : rapport final de la Commission mondiale pour la Certification de l' Eradication de la Variole, Genève, décembre 1979 [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1980 [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39258>
12. SKS – Vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/seminaires/sks-vaccinations>
13. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
14. Le système immunitaire - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/the-immune-system/?region=on>

15. De la réponse immunitaire au principe de la vaccination — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/logiciels/e-librairie/immunité-et-vaccination/immunité-et-vaccination>
  
16. Leo O, Cunningham A, Stern PL. Vaccine immunology. *Perspect Vaccinol.* 1 août 2011;1(1):25-59.
  
17. Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré: tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
  
18. Ajjan N, Guérin N, Denis F, Rey M. La vaccination manuel pratique de tous les vaccins. Paris: Elsevier Masson; 2009.
  
19. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
  
20. MODULE 2 – Vaccins vivants atténués - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/vaccins-vivants-attenués.html>
  
21. Immunogénicité des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenecite-des-vaccins/>
  
22. MODULE 2 – Vaccins sous-unitaires - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/vaccins-sous-unitaires.html>
  
23. La vaccination - Classification [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013\\_Angers\\_Oger\\_Goncalves\\_Boquel\\_Vaccination/co/hist\\_def4.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Angers_Oger_Goncalves_Boquel_Vaccination/co/hist_def4.html)
  
24. Diphtérie [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diphtherie>
  
25. HCSP. Prise en charge des plaies : rappels de vaccination antitétanique [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 mai [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=350>
  
26. Barnéoud L. Immunisés?: un nouveau regard sur les vaccins. 2017.
  
27. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/4-poliomyelite>

28. Coqueluche [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/coqueluche](#)
29. Hépatites B et D [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d](#)
30. Béchet S, Béchet S. La question du jour : Bexsero et recommandations [Internet]. Infovac France. 2019 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/actualites/la-question-du-jour-bexsero-et-recommandations>
31. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/43-meningocoque-c>
32. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole>
33. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/9-oreillons>
34. Rubéole [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole](#)
35. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere>
36. Surveillance épidémiologique [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Surveillance-epidemiologique>
37. DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
38. Nourrissons et enfants (de la naissance à 13 ans) [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Nourrissons-et-enfants-de-la-naissance-a-13-ans>
39. Sécurité et qualité des vaccins [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>

40. OFSP O fédéral de la santé publique. Nouveau coronavirus : vaccins [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html>
41. Les différentes phases du développement d'un vaccin [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://press.pfizer.be/les-differentes-phases-du-developpement-dun-vaccin>
42. Fauroux V, Ghaz-Poignant SAE. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES. :63.
43. Good clinical practice [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice>
44. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3)
45. Common Technical Document [Internet]. AFMPS. 2016 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments\\_a\\_base\\_de\\_plantes/procedures\\_damm/ctd](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments_a_base_de_plantes/procedures_damm/ctd)
46. Innovation, efficacité, sécurité... Qu'attend-on des vaccins en 2013? J Pédiatrie Puériculture. déc 2013;26(6):340-5.
47. VaccinClic - ACCUEIL [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://vaccin clic.com/index.php/112-peur-du-vaccin/plus-d-informations-peur>
48. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038409906/2020-10-22/>
49. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work. Immunity. 29 oct 2010;33(4):492-503.
50. M. Babu Medi and Ramesh Chintala. Excipient selection in biologics and vaccines formulation development. Eur Pharm Rev [Internet]. [cité 25 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/24136/excipient-selection-biologics-vaccines-formulation-development/>
51. THIOMERSAL - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/THIOMERSAL>
52. L'abandon du thiomersal pour la conservation des vaccins fait débat aux Etats-Unis [Internet]. L'abandon du thiomersal pour la conservation des vaccins fait débat aux

Etats-Unis. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/3781-l-abandon-du-thiomersal-pour-la-conservation-des-vaccins-fait-debat-aux-etats-unis>

53. MODULE 2 – Voie d'administration - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/voie-dadministration.html>

54. L'ANSM et les vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0)

55. Autret-Leca É, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra A-P. Pharmacovigilance des vaccins. 2011;4.

56. Saint-Martin C, Kanagaratnam L, de Boissieu P, Azzouz B, Abou Taam M, Trenque T. Les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie : expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. *Therapies*. 1 oct 2016;71(5):467-73.

57. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. *Arch Pédiatrie*. févr 2006;13(2):175-80.

58. Béchet S. Contre-indications vaccinales [Internet]. Infovac France. 2007 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/vaccins/contre-indications-vaccinales>

59. Cook-Moreau J, Mehring M, Buxeraud J, Juvin S. L'essentiel sur les vaccins. *Actual Pharm*. oct 2016;55(559):16-22.

60. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Francoph Lab*. mai 2019;2019(512):42-51.

61. OMS | Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple\\_sclerosis/Jun\\_2002/fr/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/Jun_2002/fr/)

62. Non-lieu dans l'enquête sur le vaccin contre l'hépatite B. *Le Monde.fr* [Internet]. 14 mars 2016 [cité 28 oct 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/03/14/non-lieu-dans-l-enquete-sur-le-vaccin-contre-l-hepatite-b\\_4882671\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/03/14/non-lieu-dans-l-enquete-sur-le-vaccin-contre-l-hepatite-b_4882671_1651302.html)

63. Goullé J-P, Grangeot-Keros L. Aluminum and vaccines: Current state of knowledge. *Médecine Mal Infect*. 1 févr 2020;50(1):16-21.

64. Que dit la science à propos des 11 vaccins obligatoires en France à partir de 2018 ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur:

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/dit-science-propos-11-vaccins-obligatoires-en-france-partir-2018>

65. Santé M des S et de la Vaccination [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/>

66. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) - Légifrance [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/2020-10-29/>

67. Chapitre 1 bis : Haute Autorité de santé (Articles L161-37 à L161-46) - Légifrance [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041396913/2020-04-01/>

68. [reglement\\_interieur\\_de\\_la\\_commission\\_technique\\_des\\_vaccinations\\_2017-05-31\\_16-41-3\\_698.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05-dir120/reglement_interieur_de_la_commission_technique_des_vaccinations_2017-05-31_16-41-3_698.pdf) [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05-dir120/reglement\\_interieur\\_de\\_la\\_commission\\_technique\\_des\\_vaccinations\\_2017-05-31\\_16-41-3\\_698.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05-dir120/reglement_interieur_de_la_commission_technique_des_vaccinations_2017-05-31_16-41-3_698.pdf)

69. Floret D. Élaboration de la politique vaccinale. :9.

70. Missions de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)

71. VaccinClic - Politique vaccinale en France en détail [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://vaccin clic.com/index.php/108-politique-economie-et-lobby/plus-d-informations-politique/14-politique-vaccinale-en-detail#S3>

72. Acteurs nationaux de la vaccination [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Politique-vaccinale/Acteurs-nationaux-de-la-vaccination>

73. Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. 2007-1111 juill 17, 2007.

74. Chapitre Ier : Vaccinations. (Articles L3111-1 à L3111-11) - Légifrance [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000036393260/2018-01-01/>

75. Législation vaccinale 2018 en France, Ligue Nationale Pour la Liberté des Vaccinations [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.infovaccin.fr/legislation\\_vaccinale.html#sanctions](https://www.infovaccin.fr/legislation_vaccinale.html#sanctions)

76. Responsabilité du vaccinateur [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-juridiques/Responsabilite-en-cas-de-dommage/Responsabilite-du-vaccinateur>

77. Accidents Médicaux - Oniam [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.oniam.fr/accidents-medicaux-vaccinations-obligatoires>
78. Bénéfices de la vaccination [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Benefices-de-la-vaccination>
79. Se protéger et protéger les autres grâce à la vaccination [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Objectifs-de-la-vaccination/Se-protoger-et-protoger-les-autres-grace-a-la-vaccination>
80. Couverture vaccinale [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
81. Qu'est-ce que la couverture vaccinale ? [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: </determinants-de-sante/vaccination/qu-est-ce-que-la-couverture-vaccinale>
82. L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite félicite la région africaine de l'OMS certifiée exempte de poliomyélite sauvage [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/25-08-2020-global-polio-eradication-initiative-applauds-who-african-region-for-wild-polio-free-certification>
83. Yumpu.com. planete-vaccination-livret-daccompagnement-de-lexposition [Internet]. yumpu.com. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/16688310/planete-vaccination-livret-daccompagnement-de-lexposition>
84. Manus J-M. Rougeole, la nouvelle pandémie. Rev Francoph Lab. 1 juill 2019;2019(514):22-3.
85. Floret D. Les nouvelles recommandations vaccinales contre la coqueluche. Antibiotiques. 1 déc 2009;11(4):206-11.
86. Coqueluche [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coqueluche>
87. Vaccination à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine>
88. Le Dossier Pharmaceutique (DP) | CNIL [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/le-dossier-pharmaceutique-dp>
89. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

90. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/media>
91. Gaillat J. Défiance vis-à-vis de la vaccination : comment lever les freins ? Rev Mal Respir. 1 oct 2019;36(8):962-70.
92. Cespharm - Vaccination [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Espace-thematique/Vaccination/\(result\)/news](http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Espace-thematique/Vaccination/(result)/news)
93. Semaine européenne de la vaccination, 20 au 26 avril 2020 : 'année des infirmiers(ères) et des sages-femmes' [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: </les-actualites/2020/semaine-europeenne-de-la-vaccination-20-au-26-avril-2020-annee-des-infirmiers-eres-et-des-sages-femmes>

## Annexes

### Annexe 1 : Tableau de correspondances entre les valences vaccinales dans le calendrier des vaccinations et les vaccins commercialisés en France

Nota bene : Les vaccins indiqués en gras sont des vaccins vivants atténués.

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	<b>Vaccin AJVaccines®</b>
Diphtérie / Tétanos	<i>vaccin disponible sur demande d'une ATU nominative</i>
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite	<b>Revaxis®</b> (valences dTP)
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	Enfants (valences DTCaP) : <b>InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire®</b> Adolescents et adultes (valences dTcaP) : <b>Boostrixtetra® / Repevax®</b>
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / <i>Haemophilus influenzae b</i>	<b>InfanrixQuinta®</b> <b>Pentavac®</b>
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / <i>Haemophilus influenzae b</i> / Hépatite B	<b>Infanrix Hexa®</b> <b>Hexyon® Vaxelis®</b>
Fièvre jaune	<b>Stamaril®</b>
Grippe saisonnière	<b>Influvac®</b> <b>Fluarix tetra®</b> <b>Vaxigrip tetra®</b> <b>Influvac tetra®</b> <b>Flucelvax®</b>
<i>Haemophilus influenzae b</i>	<b>Act-Hib®</b>
Hépatite A	Enfants (12 mois à 15 ans) : <b>Havrix® 720 U / Avaxim® 80 U</b> Adolescents (à partir de 16 ans) : <b>Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U</b> Adultes : <b>Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U / Vaqta® 50 U</b>
Hépatite B	Enfants : <b>Engerix® B10 µg / HBVaxpro® 5 µg</b> Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : <b>Engerix® B20 µg, HBVaxpro® 10 µg</b>
Hépatite A & Hépatite B	Enfants (entre 1 et 15 ans) : <b>Tw inrix® Enfant</b> Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : <b>Tw inrix® Adulte</b>
Leptospirose	<b>Spirolept®</b>
Méningocoque A, C, Y, W	À partir de l'âge de 6 semaines : <b>Nimenrix® (conjugué)</b> À partir de l'âge de 2 ans : <b>Menveo® (conjugué)</b>
Méningocoque C	<b>Menjugate® / Neisvac®</b> (vaccins conjugués)
Méningocoque B	<b>Bexsero®</b>
Papillomavirus humains (HPV)	<b>Cervarix®</b> (vaccin bivalent) <b>Gardasil®</b> (vaccin quadrivalent) <b>Gardasil9®</b> (vaccin nonavalent)
Pneumocoque	<b>Prevenar 13®</b> (conjugué) <b>Pneumovax®</b> (non conjugué)
Poliomyélite	<b>Imovax Polio®</b>
Rage	<b>Vaccin rabique Pasteur®</b> <b>Rabipur®</b>
Rougeole / Oreillons / Rubéole	<b>M-M-RVaxPro®</b> <b>Priorix®</b>
Tétanos	Ce vaccin n'existe que sous forme associée à d'autres valences dans des vaccins tri, tétra, penta ou hexavalents
Varicelle	<b>Varilrix®</b> <b>Varivax®</b>
Zona	<b>Zostavax®</b>

## Annexe 2 : Calendrier vaccinal 2020 chez les enfants et les adolescents

### 4.1 Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents – 2020

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.8

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	15 ans	16-18 ans
<b>Recommandations générales</b>											
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP			DTCaP			
<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib						
Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
Pneumocoque (PnC) <sup>1</sup>		PnC	PnC		PnC						
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC					
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2				
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) <sup>2</sup>									dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles									2 doses (0,6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)		
<b>Rattrapage</b>											
Hépatite B								3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois <sup>3</sup>			
Méningocoque C (vaccin conjugué)								1 dose jusqu'à 24 ans <sup>4</sup>			
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles										3 doses selon le schéma 0, 2, 6 mois vaccin nonavalent (15 à 19 ans révolus)	
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)								2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure			

Nota bene : les vaccins indiqués sur **fond bleu** sont obligatoires pour les enfants à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018. **Encadrés verts** : co-administration possible.

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

52

### 4.1 Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents – 2020 (suite)

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.8

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11 - 13 ans	15 ans	16 - 18 ans
<b>Populations particulières et à risque</b>											
Tuberculose (BCG)	1 dose recommandée dès l'âge de 1 mois sauf situation particulière <sup>5</sup>										
Grippe	1 dose annuelle si personne à risque <sup>6</sup> , à partir de l'âge de 6 mois										
Hépatite A	2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers <sup>7</sup> , à partir d'un an										
Hépatite B	Nouveau-né de mère Ag HBs positif <sup>8</sup> 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois										
Méningocoque B (si risque particulier <sup>9</sup> )	Entre 2 et 3 mois, 3 doses espacées d'au moins un mois d'intervalle et une dose de rappel entre 12 et 15 mois. Entre 3 et 5 mois, 2 doses espacées d'au moins 2 mois d'intervalle et une dose de rappel entre 12 et 15 mois. Entre 5 et 11 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel 12 à 23 mois plus tard. Entre 12 et 23 mois, 2 doses espacées de 2 mois et rappel 12 à 23 mois plus tard. Entre 2 et 10 ans, 2 doses espacées d'au moins 1 mois										
Méningocoque C (si risque particulier ou au contact d'un cas)	2 doses ou 1 dose selon les vaccins et les âges (plus rappel au cours de la 2 <sup>e</sup> année de vie) <sup>11</sup>										
Méningocoque ACYW (si risque particulier ou au contact d'un cas)	1 dose <sup>12</sup> à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix <sup>®</sup> ) ou 2 ans (Menveo <sup>®</sup> )										
Pneumocoque	Prématurés et enfants à risque <sup>13</sup> : 1 dose de PnC à 2, 3 et 4 mois et rappel à 11 mois										
	Si à risque, entre 24 et 59 mois <sup>14</sup> : N'ayant jamais reçu de VPC 13 : 2 VPC 13 espacés de 2 mois, puis VPP 23 au moins 2 mois après le dernier VPC Ayant reçu un VPC13 avant l'âge de 2 ans : 1 dose de VPC 13										
	Si risque à partir de 5 ans <sup>15</sup> : Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (S8) Vaccinés antérieurement : Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans par rapport au dernier VPP 23										
Varicelle	2 doses chez des enfants contacts de personnes à risque ou candidats à une greffe <sup>16</sup>										
	2 doses chez adolescents <sup>17</sup> de 12 à 18 ans sans antécédent et séronégatifs (serologie facultative)										

Nota bene : Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal, ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

53

[1] Pn C : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

[2] dTcaP : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

[3] Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec les vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix® B20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engerix® B10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

[4] Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

[5] Une dose recommandée dès la naissance pour les enfants originaires de Guyane, Mayotte ou ayant un membre de l'entourage atteint d'une tuberculose récente.

[6] Sont concernés : a. les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; b. les enfants à partir de l'âge de 6 mois s'ils sont atteints des pathologies spécifiques suivantes, - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO), - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique, - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippe, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique, - dysplasies broncho-pulmonaires, - mucoviscidose, - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque, - insuffisances cardiaques graves, - valvulopathies graves, - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, - maladies des coronaires, - antécédents d'accident vasculaire cérébral, - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot), - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique, - néphropathies chroniques graves, - syndromes néphrotiques, - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytoses, - diabètes de type 1 et de type 2, - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique, - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ; c. l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ; d. les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ; e. les enfants et adolescents séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

[7] Sont concernés : a. les jeunes de plus d'un an séjournant dans des structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b. les enfants atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C) ; c. les enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjournier ; d. les personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.

[8] À la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin ayant l'AMM pour cet âge et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à l'âge de 1 et 6 mois. Schéma en 4 doses (0-1-2-6 mois) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 2 kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'antigène HBs et anticorps anti-HBs, préférentiellement un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

[9] Sont exposés à un risque particulier les adolescents : a. accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b. accueillis dans les institutions psychiatriques ; c. ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; d. voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou forte endémie (après évaluation des risques) ; e. usagers de drogues par voie parentérale ; f. susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou répétées ou de médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ; g. candidats à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; h. entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; i. partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.

[10] Pour les personnes aspléniques ou ayant un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou recevant un traitement anti-CSA, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

[11] La vaccination est recommandée pour les personnes non vaccinées contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque C. Pour les enfants, adolescents et adultes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-CSA ou aspléniques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

- Pour les nourrissons âgés de 2 à 3 mois révolus : deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Merjugate® Neisvac®).

- Pour les nourrissons âgés de 4 à 11 mois révolus :

> soit deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Merjugate®) ; > soit une dose et un rappel au cours de la deuxième année de vie (Neisvac®).

[12] La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin tétravalent conjugué, pour les personnes (à partir de l'âge de 6 semaines ou 2 ans selon l'AMM du vaccin utilisé) au contact d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y ou W. Pour celles ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-CSA ou aspléniques, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

[13] Une dose complémentaire de vaccin pneumococcique conjugué est recommandée à l'âge de 3 mois (avec un rappel à l'âge de 11 mois) pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection à pneumocoque (IP). C'est-à-dire les enfants : a. immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ; sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique), b. non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IP (cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque) ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

[14] Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois (cf. ci-dessus note n° 13) non préalablement vaccinés avec le vaccin conjugué 13-valent, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins 2 mois après la 2<sup>e</sup> dose du vaccin conjugué 13-valent (Pn C). **Pour ceux préalablement vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent** : une dose de vaccin non conjugué 23-valent.

[15] **Pour les enfants** âgés de 5 ans et plus et les adolescents, quel que soit le risque.

[16] Le schéma vaccinal est de deux doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge ; recommandé chez les enfants sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ou candidats receveurs d'une greffe d'organe et en post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un cas de varicelle chez les adolescents de plus de 12 ans non immunisés.

[17] La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination : il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

# Annexe 3 : Calendrier vaccinal 2020 chez les adultes

## 4.2 Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes – 2020 (en dehors des vaccinations réalisées en milieu professionnel)

Vaccins contre :		18-24 ans	25 ans	35 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans
Recommandations générales	Diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)		Rappel dTcaP <sup>1</sup> ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans		Rappel	Rappel	Rappel à 75, 85 ans...
	Coqueluche acellulaire (ca)						1 dose annuelle
	Grippe						Entre 65 à 74 ans : une dose <sup>2</sup>
	Zona						
Rattrapage	Coqueluche acellulaire (ca)		1 dose dTcaP chez l'adulte jusqu'à 39 ans révolus, n'ayant pas reçu de rappel à 25 ans				
	Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose <sup>3</sup>					
	Papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes femmes et les jeunes hommes	3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (jeunes femmes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus)					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes nées depuis 1980					
Rubéole		1 dose de ROR chez les femmes non vaccinées en âge de procréer					
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	Cocooning <sup>1</sup> : personnes non vaccinées depuis l'enfance ou pour les adolescents ou adultes de moins de 25 ans dont la dernière injection remonte à plus de 5 ans : 1 dose de dTcaP <sup>1</sup> . Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning, revaccination si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 10 ans (délai minimal d'un mois entre 1 dose de dTP et 1 dose de dTcaP <sup>2</sup> )					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier <sup>4</sup>					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier <sup>7</sup>					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier <sup>8</sup> . Pour certains cas particuliers, cf. infra <sup>9</sup>					
	Méningocoque ACYW (conjugué)	1 dose au contact d'un cas <sup>10</sup> 2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Méningocoque B	2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5 ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Pneumocoque	Pour les adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque <sup>11</sup> , voir les différents schémas vaccinaux et tableau (paragraphe 2.11)					
	Varicelle	2 doses <sup>12</sup> si risque particulier					
	Fièvre jaune	1 dose pour les résidents du département de la Guyane ou les personnes issues de la métropole qui y séjournent ou souhaitent s'y rendre sauf cas particuliers cf. chap 2.3 <sup>13</sup>					
	Papillomavirus humains (HPV)	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans					

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond jaune existent sous forme combinée. Encadrés verts : co-administration possible.

55

[1] dTcaP : vaccin combiné diphthérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphthérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

[2] Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

[3] Dans l'attente d'une couverture vaccinale suffisante permettant la mise en place d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le schéma vaccinal à une dose est recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

[4] Adultes ayant un projet parental, parents et fratrie et toute personne susceptible d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois. Ceci concerne notamment les grands parents, les baby-sitters.

[5] En l'absence de données sur le profil de tolérance de doses répétées de vaccins coquelucheux chez l'adulte, et en l'absence de vaccins coquelucheux non combinés, les rappels itératifs ne sont pas recommandés à des intervalles de moins de 10 ans.

[6] Sont concernés : a. les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; b. les personnes atteintes des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO), - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique, - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique, - dysplasies broncho-pulmonaires, - mucoviscidose, - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque, - insuffisances cardiaques graves, - valvulopathies graves, - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, - maladies des coronaires, - antécédents d'accident vasculaire cérébral, - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot), - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique, - néphropathies chroniques graves, - syndromes néphrotiques, - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassémie drépanocytose, - diabètes de type 1 et de type 2, - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ; maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ; c. les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ; d. l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ; e. les personnes séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

[7] Sont concernés : a. les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; b. les personnes exposées à des risques particuliers : patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment due au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; c. les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).

[8] Sont concernés : a. les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; b. les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; c. les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; d. les usagers de drogues par voie parentérale ; e. les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou répétées ou des médicaments dérivés du sang (hémothèses, dialyses, insuffisants rénaux, etc.) ; f. les candidats à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules ; g. l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HbS (famille vivant sous le même toit) ; h. les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HbS ; i. les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

[9] Dans certains cas où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (personnes détenues, personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte...), un schéma accéléré peut être proposé : 3 doses en 21 jours (J0, J7, J21), suivies d'un rappel 12 mois après la troisième dose, indispensable pour assurer une protection au long cours.

[10] La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin tétravalent conjugué, pour les personnes au contact d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y ou W. Pour celles ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cf. rapport du HCSP du 7 novembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=504>.

[11] a. Immunodéprimés (aspléniques ou hypospléniques incluant les drépanocytoses majeures ; atteints de déficits immunitaires héréditaires ; infectés par le VIH ; tumeur solide ou hémopathie maligne ; transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ; greffés de cellules souches hématopoïétiques ; traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; atteints de syndrome néphrotique) ; b. non immunodéprimés (porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection à pneumocoque ; cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthme sévère sous traitement continu ; insuffisance rénale ; hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ; diabète non équilibré par le simple régime ; patients présentant une brèche ostéo-méningée, porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire).

[12] Le schéma vaccinal est de deux doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique possible) : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes dans les trois jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination ; il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet.

[13] Schémas vaccinaux spécifiques pour : - les femmes primo-vaccinées en cours de grossesse, les personnes vaccinées vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées vaccinées : une seconde dose administrée 10 ans plus tard ; - les personnes dont la vaccination contre la fièvre jaune date de plus de 10 ans : une seconde dose en cas de circulation active du virus dans la population. Ce schéma s'applique également aux personnes issues de la métropole et séjournant au long cours en Guyane.

56

FLAMAND Florine

## **LA VACCINATION ET LE CALENDRIER VACCINAL FRANÇAIS**

### **Vaccination and the French vaccination schedule**

Thèse présentée à la Faculté de Pharmacie de l'université Picardie Jules Verne le 17 décembre 2020 en vue d'obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

#### **RESUME**

La vaccination est un enjeu majeur de santé publique. Elle s'est fortement développée au cours du XIX<sup>e</sup> siècle où les techniques de fabrication ont fortement évolué. Des millions de vies sont sauvées chaque année grâce à l'administration des vaccins chez les enfants et les adultes. Son avenir est très prometteur avec le développement de nouveaux vaccins.

Le calendrier vaccinal est un outil mis en place par la Haute Autorité de Santé afin d'informer les citoyens et les professionnels de santé des recommandations et des obligations vaccinales en vigueur en France. Ce calendrier repose sur des études épidémiologiques concernant les maladies vaccinales et est amené à évoluer en fonction des données et du rapport bénéfices/risques.

Le pharmacien est un acteur central de la vaccination notamment avec la possibilité de vacciner contre la grippe directement à l'officine dans toutes les pharmacies de France. Cette opportunité permet d'élargir les compétences du pharmacien en terme de prévention et de développer ainsi le métier de pharmacien d'officine.

**MOTS CLES :** Vaccin ; Vaccination ; Maladies infectieuses ; Calendrier vaccinal ; Santé publique ; France ;

#### **JURY :**

Président : Mentaverri Romuald Professeur des Universités

Directeur : Mairesse Gilles Maître de conférences des Universités

Membre : Ganaye Coralie Docteur en pharmacie