

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2011

THESE N° ...

**LA VACCINATION :  
HISTOIRE ET CONSÉQUENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

**T H E S E**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 1<sup>er</sup> juin 2011 à Limoges

PAR

**Julie LECLERC**

Née le 5 avril 1983 à Amiens (Somme)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.....- Président  
Monsieur le Docteur Jean-Philippe ROGEZ, Praticien hospitalier.....- Juge  
Madame le Docteur Jeanne MOREAU, Maitre de conférence.....- Juge  
Madame le Docteur Sylvia BARAIGE, Pharmacien.....- Juge



**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2011

THESE N° ...

<p><b>LA VACCINATION : HISTOIRE ET CONSÉQUENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES</b></p>
--

**T H E S E**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 1<sup>er</sup> juin 2011 à Limoges

PAR

**Julie LECLERC**

Née le 5 avril 1983 à Amiens (Somme)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.....- Président  
Monsieur le Docteur Jean-Philippe ROGEZ, Praticien hospitalier.....- Juge  
Madame le Docteur Jeanne MOREAU, Maitre de conférence.....- Juge  
Madame le Docteur Sylvia BARAIGE, Pharmacien.....- Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES** :

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES** :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE, ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## Remerciements

---

À **Madame le Professeur Sylvie ROGEZ** pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance pour ses précieux conseils lors de l'élaboration de ce travail ainsi que pour la qualité de son enseignement tout au long de ce cursus.

À **Monsieur le Docteur Jean-Philippe ROGEZ** pour avoir accepté de juger mon travail. Qu'il veuille bien recevoir mes sincères remerciements.

À **Madame le Docteur Jeanne MOREAU** pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Sa disponibilité et sa gentillesse au cours de mes études ainsi que pendant la rédaction de cette thèse m'ont été précieuses. Qu'elle croie en mes remerciements les plus sincères.

À **Madame le Docteur Sylvia BARAIGE** pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Pour m'avoir accueillie au sein de son équipe officinale et pour m'avoir transmis son savoir et votre expérience, je la remercie. Qu'elle soit assurée de ma profonde gratitude.

À mes parents, pour leur soutien et leur amour inconditionnels. Je leur dois la réussite de mes études et tellement plus encore. Je les remercie pour la confiance qu'ils ont su m'accorder ;

À mes grands-parents, pour tout ce qu'ils m'ont et continuent à m'apporter ;

À ma sœur et mon frère, Olivia et Pierre, pour tous ces excellents moments passés à leurs côtés, leur soutien et leurs conseils. Je leur en suis tellement reconnaissante. J'espère qu'on saura garder cette belle complicité ;

À ma famille, pour avoir toujours été à mes côtés ;

À l'équipe de la Bastide, Pierre, Monique et Cathye. Je vous remercie d'avoir fait de mon stage un moment de pur plaisir ;

À Som, une de mes plus belles rencontres de fac. Je te remercie de m'avoir inculqué les règles d'hygiène de base ;

À Mathilde, pour tous ces excellents films regardés au cours de nos repas gastronomiques ;

À mes amies, alias "les filles", Anne-So, Elo, Fino, Fof, Cissou, la Brique, Céline, Emma, pour tous ces bons moments passés ces dernières années. Merci d'avoir été là.

À Steph, pour le sport (j'en avais grand besoin) et les sushis ;

À mes copains de fac, Pierre, Guillaume, Benoit, Flo, Keud, Coach, Fred, Patou, Gigi et tant d'autres, vous me faites tellement rire.

À mon Jaune, que j'ai très peu vu, mais qui est toujours présent.

Et à tous mes amis ;

je dédie ce travail.

# Sommaire

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>	<b>12</b>
<b>DEUXIEME PARTIE ; LA VACCINATION A TRAVERS LES SIECLES</b>	<b>50</b>
<b>TROISIEME PARTIE : VACCINATION ET SANTE PUBLIQUE</b>	<b>102</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>124</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>125</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>132</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>138</b>
<b>SERMENT DE GALIEN</b>	<b>144</b>

# Table des illustrations

---

## **Figures :**

<i>Figure 1 - Aspect quantitatif des réponses primaire et secondaire.</i>	21
<i>Figure 2 - Aspect qualitatif des réponses primaires et secondaires.</i>	22
<i>Figure 3 - Eruption variolique (Source : OMS)</i>	53
<i>Figure 4 - Portrait d'Edward Jenner (source internet)</i>	58
<i>Figure 5 - E. Jenner réalisant le 1er vaccin contre la variole en 1796 Lithographie. Sur la droite, on observe une femme qui remet un pansement sur sa main où se trouve le bubon prélevé pour ce « vaccin »</i>	59
<i>Figure 6 - Louis Pasteur (1822-1895). (source internet)</i>	63
<i>Figure 7 - Vaccination de Joseph Meister en 1885 ( source internet)</i>	66
<i>Figure 8- Taux de déclaration de tuberculose maladie, France Métropolitaine, 1972 – 2008 (InVS)</i>	68
<i>Figure 9 - Le tétanos en France de 1960 à 2009 : morbidité et mortalité (InVS)</i>	81
<i>Figure 10 - Schéma d'évolution d'un programme de vaccination (d'après Chen) (GAUDELUS J. Vaccinologie)</i>	107
<i>Figure 11 - Evolution de l'incidence de la poliomyélite en France (Sénat.fr)</i>	118
<i>Figure 12 - Circulation des poliovirus sauvages, 01/12/2009 au 31/11/2010 (données OMS)</i>	120

## **Tableaux**

<i>Tableau 1 - La composition des vaccins est variable et complexe (GAUDELUS J. Vaccinologie)</i>	36
---	----

## **Annexes**

<i>Annexe 1 - Chronologie de la découverte des vaccins à usage humain (AJJAN N. La vaccination)</i>	133
<i>Annexe 2 - Vaccins disponibles en France (Guide des vaccinations 2011)</i>	135

# Introduction

---

Les vaccins restent aujourd'hui un des piliers de la médecine moderne. On leur attribue souvent une bonne part de l'augmentation de l'espérance de vie au cours des cent dernières années et ils représentent, avec la sérothérapie, un des fondements de la révolution médicale.

Le principe de la vaccination, exposé par Pasteur en 1881, était d'une grande simplicité : exposer à une forme atténuée de la maladie pour prémunir de la forme grave. Ce terme a été proposé en l'honneur de Jenner et de la vaccine.

La découverte des vaccins a initié une des interventions les plus efficaces des politiques de santé publique, à l'échelle individuelle et collective, marquée par l'éradication de la variole, près de cent ans après la découverte du vaccin.

Après plus d'un siècle de recherches, les vaccins sont de plus en plus utiles, tant dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Mais dans la mesure où les épidémies meurtrières ont disparu et que certaines maladies infectieuses sont en voie d'extinction, il est difficile de faire comprendre à la population la nécessité de vacciner les enfants contre un risque qui semble devenir mineur.

Il apparaît que les parents vivant en pays industrialisés sont de plus en plus réfractaires à faire vacciner leurs enfants de façon systématique, par peur des éventuels effets indésirables. Ils ignorent souvent les effets délétères des maladies à prévention vaccinale, et leur attitude entraîne ainsi une diminution de la couverture vaccinale. Cette attitude peut participer à la résurgence de certaines pathologies, telles que la diphtérie, la coqueluche ou la rougeole.

Il m'apparaît donc important en tant que professionnel de santé de pouvoir appréhender le sujet dans sa globalité afin de guider au mieux le patient.

Dans un premier temps, afin de mieux comprendre le sujet, je détaille les aspects immunologiques de la vaccination et définis les termes de vaccinologie et vaccins ainsi que leurs modalités d'application en France.

Dans un deuxième temps, je retrace l'histoire des vaccins, de leur découverte à nos jours.

Cette histoire est constituée de succès et de déconvenues, aboutissant à de grands progrès technologiques qui ont permis d'obtenir les vaccins actuels, dont la tolérance et l'innocuité réduisent au maximum les risques d'effets indésirables.

Enfin, dans un dernier temps, je décris les différentes étapes de la mise en place d'une politique vaccinale de santé publique ainsi que ses implications d'un point de vue juridique.

Nous découvrirons également de quelle façon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), grâce aux programmes élargis de vaccination, a permis l'éradication de la variole, et tente aujourd'hui d'éliminer la poliomyélite.

## **Première partie**

---

# **Généralités**

# 1. Définition

Selon la Pharmacopée Européenne, les vaccins peuvent être définis comme suit :

« Les vaccins pour usage humain sont des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l'homme une immunité active spécifique contre l'agent infectant ou la toxine, ou l'antigène élaboré par celui-ci. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire. Il doit être démontré que les vaccins à usage humain possèdent une activité immunogène et une innocuité acceptables chez l'homme lorsqu'ils sont administrés selon le programme de vaccination préconisé.

Les vaccins pour usage humain peuvent être constitués par :

- des microorganismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens physiques ou chimiques qui maintiennent des propriétés immunogènes adéquates ;
- des microorganismes vivants entiers naturellement avirulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates ;
- des antigènes extraits des microorganismes ou sécrétés par des microorganismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique.

Les antigènes peuvent être utilisés dans leur état d'origine où ils peuvent être détoxifiés par des moyens physiques ou chimiques et peuvent être sous forme d'agrégats, de conjuguats ou de polymères afin d'augmenter leur pouvoir immunogène.

Les vaccins peuvent contenir un adjuvant. Si l'antigène est adsorbé sur un adjuvant minéral, le vaccin est appelé vaccin adsorbé [1]. »

La vaccination a pour but d'établir chez un sujet non immunisé un état réfractaire comparable à celui que l'on trouve chez des sujets qui ont été l'objet d'une infection naturelle. Cet état réfractaire est souvent lié à la présence d'anticorps protecteurs dans le sérum des sujets vaccinés [2].

En règle générale, un vaccin devrait conférer une protection durable, sinon définitive. Il devrait être efficace à faible dose, facile d'administration et stable pour conserver son activité. Il devrait enfin être dépourvu d'effets défavorables pour le vacciné.

Il ne faut pas oublier que l'efficacité d'un vaccin dépend aussi d'un certain nombre de facteurs relevant du sujet vacciné, de la qualité du vaccin et de son mode d'injection.

La qualité du vaccin influe aussi sur l'intensité de la résistance induite.

Le terme de vaccination a été introduit par Richard Dunning, chirurgien de Plymouth, en 1800, avec l'accord de Jenner qui a mis au point la première vaccination contre la variole par utilisation de la vaccine [3].

## 2. BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION

Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont analogues à ceux que l'organisme utilise contre les affections microbiennes.

Pour être efficace, la vaccination doit permettre au système immunitaire d'identifier des antigènes comme étrangers et de lancer les processus immunitaires qui aboutiront à l'induction des mécanismes nécessaires à la protection de l'organisme.

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire non spécifique ou innée immédiate, et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative retardée de trois à cinq jours, qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. Cette réponse immunitaire spécifique caractérise la réponse de l'organisme face au geste vaccinal [4].

### 2.1. Les cellules de la réponse immunitaire vaccinale

Schématiquement, les types de cellules intervenant dans la réponse immunitaire spécifique peuvent être classés en deux catégories principales :

- les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques et les macrophages)
- les lymphocytes (B et T) [4].

#### 2.1.1. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

##### 2.1.1.1. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules d'origine hématopoïétique qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, ce qui leur vaut le nom de « cellules présentatrices de l'antigène professionnelles ».

- Les cellules dendritiques immatures sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ces derniers sont ensuite chargés sur les molécules du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II. Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.
- Les cellules dendritiques matures, c'est à dire présentant à leur surface les molécules du CMH II associés aux peptides antigéniques, stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide. Ces cellules sont également capables d'activer les cellules "natural killer" en produisant de l'interleukine de type 2 (IL-2) [4].

#### 2.1.1.2. Les monocytes-macrophages

Les monocytes sont également des cellules hématopoïétiques et assurent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques.

Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique spécifique:

- leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T ;
- ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T : les IL-1 nécessaires à l'initiation de la réponse immune, l'IL-10, l'IL-12 ou le TGF- $\beta$  qui modulent la polarisation de la réponse immunitaire. Les macrophages reçoivent également des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire de cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive.
- les macrophages peuvent être cytotoxiques [4].

#### 2.1.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes peuvent être classés en deux catégories :

- les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse, mais dont la maturation dépend du thymus. Ce sont les lymphocytes T, ou  $L_T$ .
- les lymphocytes qui se différencient, dans la moelle osseuse chez l'homme. Ce sont les lymphocytes B, ou  $L_B$ .

En fonction de leur durée de vie, deux sous-types de lymphocytes peuvent être individualisés : ceux ayant une vie courte, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits " lymphocytes mémoires " jouant un rôle important dans les réponses secondaires, lors des rappels vaccinaux [4].

#### 2.1.2.1. Les lymphocytes T

Les  $L_T$  sont classiquement responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils jouent également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales, lors desquelles interviennent les  $L_B$ .

Les  $L_T$  ne reconnaissent que les antigènes préalablement modifiés et présentés associés à des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) par les cellules présentatrices de l'antigène.

Lors d'un contact avec cet antigène, il se produit une activation des  $L_T$  qui, grâce à l'action de l'IL-2 qu'ils produisent alors, subissent une réaction blastique lors de laquelle ils se divisent pour donner naissance à des cellules filles matures, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des  $L_T$  matures, on distingue deux sous-populations essentielles, par l'expression de deux marqueurs : les  $L_T CD4^+$  ou  $L_T$  helper ( $L_{Th}$ ), encore appelés auxiliaires, ou les  $L_T CD8^+$ , encore appelés cytotoxiques ( $L_{Tc}$ ).

Schématiquement, les  $L_{Th}$  ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en  $L_{Th1}$  (impliquées dans l'immunité cellulaire) ou  $L_{Th2}$  (impliquées dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les  $L_{Tc}$  produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les  $L_{Th}$  en cellules  $L_{Tc1}$  et  $L_{Tc2}$ .

Les  $L_{Tc}$  reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH, c'est à dire présentes sur toutes les cellules de l'organisme, contrairement aux  $L_{Th}$  qui ne reconnaissent que les molécules de classe II, présentent uniquement sur les CPA.

Les  $L_{Tc}$  sont susceptibles de détruire des cellules infectées par des virus ou des bactéries à développement intracellulaire [2, 4].

#### 2.1.2.2. Les lymphocytes B ( $L_B$ )

Les  $L_B$  sont spécialisés dans la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate, de phagocytose et cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément.

Au contact de l'antigène, les cellules B quiescentes se différencient en plasmocytes hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps, et ce, après une succession de réactions cellulaires.

Certains antigènes, le plus souvent des antigènes polysidiques, ont la capacité d'activer directement les  $L_B$ . Cette activation est appelée réaction thymo-indépendante, par opposition à la réaction thymo-dépendante qui caractérise la plupart des antigènes (en particulier protéiques) et requièrent la présence de  $L_T$  auxiliaires pour amplifier leur croissance et se différencier.

Après internalisation de ces antigènes, les  $L_B$  vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMH II.

Les  $L_{Th}$  reconnaissent les structures antigéniques présentées à la surface de ces  $L_B$  et produisent des cytokines permettant leur transformation en plasmocytes sécrétant des anticorps.

Une maturation d'affinité aboutit à la production d'immunoglobuline (Ig) G ou A ainsi que de cellules  $L_B$  mémoire : celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact, une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA [4].

## 2.2. Mécanismes de protection induits par les vaccinations

La protection vaccinale découle de l'induction de réponses lymphocytaires spécifiques, humorale et/ou cellulaire, par les antigènes vaccinaux, qui :

- induisent la fabrication d'anticorps capables de neutraliser les toxines, virus ou bactéries et/ou de recouvrir les micro-organismes pour faciliter leur phagocytose et leur élimination ;
- induisent des  $L_{Th}$  soutenant la production d'anticorps ;
- et/ou induisent des  $L_{Th}$  et des  $L_{Tc}$  producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

Le rôle des anticorps est ainsi de réduire rapidement la charge microbienne et d'éliminer les pathogènes extracellulaires, les  $L_T$  se chargeant de l'élimination des pathogènes intracellulaires [5].

### 2.2.1. La réponse humorale

Les réponses vaccinales spécifiques sont induites dans la rate et dans les ganglions lymphatiques vers lesquels parviennent les antigènes sous forme soluble et/ou transportés par les cellules dendritiques.

La réponse humorale se traduit par la synthèse et la sécrétion par les  $L_B$  (ou les plasmocytes issus de leur prolifération) d'immunoglobulines (Ig) spécifiques des antigènes qui ont déclenché la réaction immunitaire.

Les  $L_B$  présents dans la zone marginale de la rate et des ganglions sont exposés les premiers aux antigènes. Ceux dont les récepteurs de surface leur permettent de se fixer à un antigène sont rapidement activés, se divisent et se différencient en plasmocytes.

Cette réaction est très rapide et permet à des anticorps, essentiellement des IgM, d'apparaître dans le sang quelques jours après la vaccination.

Cette réaction des  $L_B$  présents dans la zone marginale de la rate est caractéristique des réponses induites par les vaccins polysaccharidiques, donc thymo-indépendante.

Mais ces réponses anticorps ne sont ni très efficaces, ni très importantes et la durée de vie des anticorps générés est courte.

D'autres  $L_B$ , situés dans les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, reçoivent, en plus du signal délivré par l'antigène à travers leurs Ig de surface, des signaux de costimulation délivrés par les  $L_{Th}$ .

Certains de ces  $L_B$  suivent alors une voie de différenciation différente passant par la formation de centres germinatifs.

Ces centres germinatifs sont nucléés par des cellules folliculaires dendritiques, qui retiennent les fragments d'antigène à leur surface, produisent des chimiokines attirant des  $L_B$  activés et leur délivrent des signaux de différenciation les protégeant de l'apoptose.

Au sein de ces centres germinatifs, les  $L_B$  se multiplient activement, et pendant ces divisions cellulaires, les gènes codant les immunoglobulines subissent de nombreuses mutations. Certaines de ces mutations permettent le changement de classe des Ig et d'autres mutations, plus nombreuses, touchent le site de fixation à l'antigène et soit, diminuent la capacité des Ig à fixer l'antigène (ces plasmocytes mourront par apoptose), ou au contraire, leurs confèrent une affinité plus grande pour celui-ci.

Ils sont alors sélectionnés et poursuivent leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps, et ceci, deux à trois semaines après l'injection vaccinale [5].

### 2.2.2. Dynamique de la formation des anticorps

La première injection d'un vaccin entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense : il s'agit alors d'une réaction secondaire due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique. La formation des anticorps est donc caractérisée par deux phases distinctes, primaire et secondaire [4].

#### 2.2.2.1. La réponse primaire

Les réactions primaires sont observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections. Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes, schématisées dans les figures 1 et 2 :

- la période de latence : elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre 24 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 : dès la période de latence, 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 IgM décroissent plus rapidement que les IgG [2, 4].

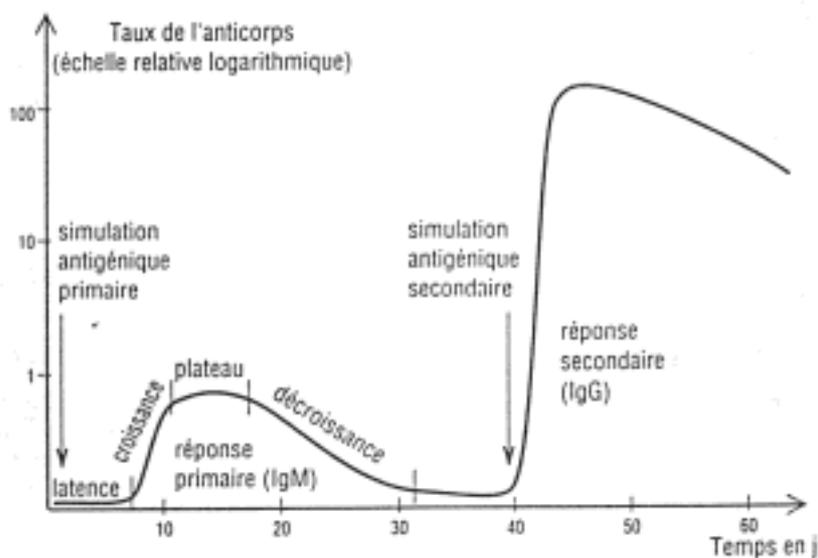


Figure 1 - Aspect quantitatif des réponses primaire et secondaire.

#### 2.2.2.2. La réponse secondaire

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

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

Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de Lymphocytes B et T.

La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes.

La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que du rythme des stimulations [2, 4].

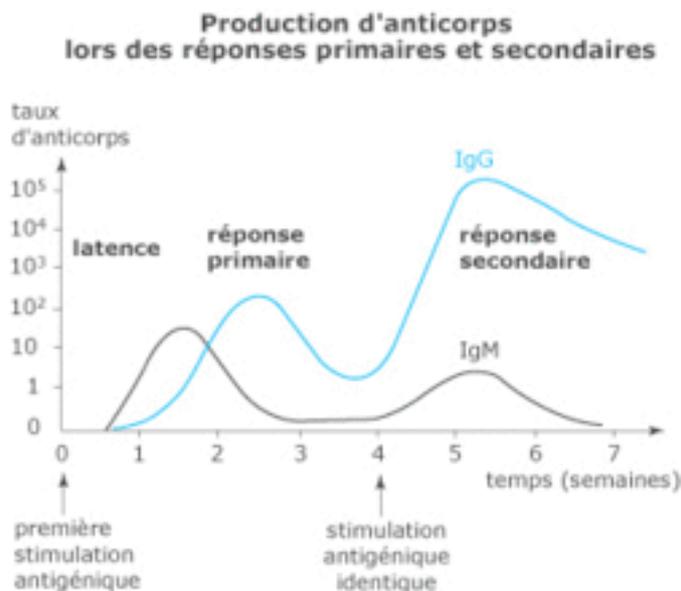


Figure 2 - Aspect qualitatif des réponses primaires et secondaires.

On observe une variation des immunoglobulines (Ig) produites au cours des réponses primaires et secondaires.

Phase primaire : IgM puis IgG

Phase secondaire : IgG exclusivement

### 2.2.3. La réponse cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire est essentiellement dirigée vers les antigènes de surface reconnus comme étrangers.

Les réponses lymphocytaires T se développent en parallèle dans les ganglions lymphatiques, où sont induites les réponses anticorps.

Pendant la migration des cellules dendritiques, leur activation permet d'augmenter à leur surface l'expression de molécules capables de fournir aux lymphocytes des signaux de costimulation.

Cette nécessité d'un double signal (antigène + costimulation) constitue un mécanisme important de spécificité limitant l'essentiel de l'activation immunitaire aux cellules directement concernées.

L'activation initiée par les cellules dendritiques déclenche la différenciation des  $L_{Th}$  vers deux voies distinctes :

- la voie Th1, caractérisée par la production d'interféron gamma et de Tumoral Necrosis Factor alpha, joue un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, soit directement (cytokines), soit par l'activation des macrophages et le soutien à la différenciation des  $L_T CD8^+$  cytotoxiques.
- la voie Th2, qui aboutit à la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 qui soutiennent la différenciation des lymphocytes B et jouent ainsi un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes extracellulaires.

Le devenir des  $L_{Th}$  ou  $L_{Tc}$ , destinés essentiellement à l'élimination des pathogènes intracellulaires par leurs activités cytotoxiques, est caractérisé par une phase d'expansion suivie de la mort par apoptose des cellules effectrices.

D'autres cellules deviennent des cellules mémoires, survivant par homéostasie et restant capables de se différencier quelques heures après exposition antigénique en des cellules effectrices extrêmement compétentes.

Les  $L_T$  induits par une vaccination jouent un rôle parfois essentiel pour éliminer les pathogènes avant qu'ils n'induisent des complications [4].

#### 2.2.4. Facteurs permettant la persistance des réponses anticorps

Les plasmocytes induits dans la rate et les ganglions ne survivent que tant qu'ils reçoivent des signaux leur permettant de résister à l'apoptose. Lorsque ces signaux ne sont plus générés par les centres germinatifs, seuls survivent les plasmocytes capables de gagner d'autres niches de survie.

Ces niches ont récemment été identifiées dans la moelle osseuse, où des cellules stromales produisent des chimiokines capables d'attirer les plasmocytes ayant acquis de nouvelles propriétés de migration à leur sortie des centres germinatifs, de les retenir et de délivrer ainsi des signaux de survie de façon prolongée.

La moelle osseuse constitue ainsi le réservoir principal de plasmocytes producteurs d'IgG de haute affinité.

La durée de persistance des anticorps de vaccination est influencée par plusieurs facteurs :

- le type de vaccin : les vaccins vivants induisant des réponses anticorps très prolongées, alors que les plasmocytes induits par les vaccins polysaccharidiques (qui n'induisent pas de centres germinatifs) restent probablement incapables d'atteindre les niches nécessaires à leur survie et disparaissent en quelques années
- le schéma de vaccination
- l'âge de la vaccination : les réponses vaccinales induites dans la première année de vie disparaissent en quelques mois à moins d'un rappel dans la deuxième année
- l'environnement : certains facteurs environnementaux sont susceptibles de diminuer la persistance des anticorps [4].

#### 2.2.5. Induction de la mémoire immunitaire

Bien qu'elle puisse être prolongée, la persistance des plasmocytes n'est pas définitive. Les  $L_B$  induits dans les centres germinatifs lors des réactions  $L_T$ -dépendantes ont subi les processus de mutations et de sélection permettant à leurs immunoglobulines de surface d'augmenter leur affinité pour l'antigène.

Mais les étapes finales de leur différenciation sont distinctes de celles conduisant à la formation de plasmocytes. Les  $L_B$  mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, y compris dans les ganglions à distance du site d'injection vaccinal.

Ces cellules mémoire ne produisent pas d'anticorps, mais restent dans les zones ganglionnaires dans lesquelles arrivent les antigènes, et sont prêtes à se différencier en quelques jours en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité dès leur activation. Cette différenciation des  $L_B$  mémoire est relativement lente, un délai de plusieurs mois (quatre à six mois) étant nécessaire pour que la réexposition antigénique induise des réponses mémoires, dites secondaires.

L'activation des lymphocytes B mémoire nécessite leur réexposition à l'antigène. Elle entraîne un nouveau cycle de différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité ne nécessitant pas de devoir repasser par l'induction de centres germinatifs.

Ainsi la réactivation de l'immunité mémoire est suivie par une augmentation rapide, en quelques jours, d'anticorps de haute affinité dont le taux reflète directement l'efficacité de la réactivation de l'immunité mémoire, et donc de son induction initiale [4].

### 2.3. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire

L'efficacité dépend de plusieurs facteurs :

- du receveur de l'antigène vaccinal : il y a des sujets bons ou mauvais répondeurs à la stimulation antigénique.

Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de deux ans, l'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps passifs maternels, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués. Les données immunologiques montrent que l'enfant est apte à s'immuniser très tôt. Il n'y a donc aucune raison de repousser les vaccinations qui peuvent débuter dès le deuxième mois de la vie, sauf pour les vaccins vivants atténués et les vaccins polysaccharidiques.

À l'âge adulte, après 60 ans, la réponse immunitaire s'affaiblit avec une diminution de la production d'anticorps.

- les états pathologiques
- la nature et la dose d'antigène administré : la première qualité d'un bon vaccin est d'être fortement antigénique, c'est-à-dire capable d'assurer une bonne stimulation.

Les antigènes polysaccharidiques activent directement les  $L_B$  et sont thymo-indépendants, c'est-à-dire qu'ils sont incapables d'être présentés par les macrophages et ne sont pas amplifiés par la coopération entre les  $L_B$  et  $L_T$ . Ainsi la réponse immunitaire aux antigènes polysaccharidiques est directement liée à la maturation des  $L_B$  dont les récepteurs membranaires n'atteignent leur maturation que vers l'âge de 18 mois.

Pour solliciter l'immunité thymo-dépendante et rendre les vaccins immunogènes avant l'âge de deux ans, on les lie de façon covalente à une protéine porteuse, et sont alors appelés vaccins conjugués.

- le mode d'administration du vaccin
- l'utilisation ou non d'un adjuvant

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée. Un adjuvant est une molécule inerte qui exerce une activité immunostimulante non spécifique, sans être elle-même immunogène, dépourvue d'activité toxique et stable chimiquement. Les adjuvants potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigènes et un plus petit nombre de doses.

Les plus largement utilisés sont les composés d'alumine. Ils sont adsorbés avec les vaccins tués ou les anatoxines.

Mais ces produits ne stimulent pas l'immunité cellulaire [4].

### **3. Vaccins et vaccinologie**

#### 3.1. Les différents types de vaccins

##### 3.1.1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'agents qui ont conservé leur pouvoir infectieux mais qui ont été atténués par culture pour le moment, et par modification génétique dans le futur. Ils se multiplient dans l'organisme du vacciné et c'est l'antigène constitué par la masse de bactéries ou de virus produite qui induit l'immunité.

Ils doivent présenter un compromis entre la capacité à se multiplier, importante pour leur efficacité, et l'absence de pouvoir pathogène, essentielle pour la sécurité.

Les vaccins entrant dans cette catégorie sont le Bacille de Calmette et Guérin (BCG), le vaccin antipolimyélitique Sabin oral, le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR), le vaccin contre la varicelle et celui contre la fièvre jaune.

Cette catégorie de vaccins est très efficace dans les infections qui induisent principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils déclenchent l'apparition d'anticorps comme le ferait une infection naturelle asymptomatique.

Une seule injection suffit en général, mais pour un patient répondant mal, des revaccinations peuvent être nécessaires [5, 6, 7].

Ces vaccins sont essentiellement utilisés lorsque le pathogène responsable de la maladie, essentiellement des virus, est difficile à cultiver ou à purifier. Ils restent le meilleur mode de vaccination. Mais si on ne peut atténuer le germe, on procède de façon différente.

En général, pour obtenir un vaccin vivant atténué, on utilise directement le pathogène concerné que l'on cherche à adapter ou à modifier à l'aide de différentes techniques, telles que les passages successifs sur un organisme différent de l'organisme naturellement atteint ou la culture sur des cellules provenant d'un organisme différent.

On peut également obtenir l'atténuation des germes à partir d'une souche pleinement virulente par traitement ménagé (rayons UV, chauffage), ce type de traitement étant réservé aux vaccins vétérinaires [8].

### 3.1.2. Les vaccins tués ou inactivés

Les vaccins tués sont constitués de virus ou de bactéries cultivés en masse et inactivés par des traitements appropriés (formol,  $\beta$ -propiolactone, phénol, chaleur, rayons UV).

Almroth Wright devait démontrer en 1897 que c'est la quantité d'antigènes injectés qui induit l'immunité et qu'on obtenait ainsi la production d'anticorps et une résistance de l'organisme à l'infection.

Pasteur n'avait pas réussi à obtenir de réaction immunitaire par ce procédé car la quantité de germes utilisés était trop faible, et le nombre d'injections insuffisant.

Les vaccins inactivés ont l'avantage d'éliminer tout risque lié au caractère infectieux. Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité, ou encore une réaction fébrile temporaire. C'est la raison pour laquelle tous les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.

Pour être efficaces, les vaccins à germes tués nécessitent donc d'être associés à un adjuvant ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux de différenciation et d'activation aux monocytes et aux cellules dendritiques.

L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation par la combinaison antigène-adjuvant sont responsables de la rougeur, la chaleur et la sensibilité parfois observées au site d'injection [6].

### 3.1.3. Les sous-unités vaccinales

#### 3.1.3.1. Les anatoxines

La Pharmacopée Européenne définit les anatoxines bactériennes comme étant des substances « préparées à base de toxines par réduction de leur toxicité à un niveau non décelable ou par neutralisation complète de cette toxicité aux moyens de méthodes physiques ou chimiques, tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates. Les toxines sont obtenues à partir de souches sélectionnées de micro-organismes. La méthode de préparation

est choisie de façon à transformer de manière irréversible la toxine en anatoxine. Les anatoxines sont purifiées. La purification est effectuée avant et/ou après détoxification. Les vaccins anatoxiniques peuvent être adsorbés » [1].

Deux pathologies, dont les symptômes sont engendrés par la production de toxines, peuvent être prévenues par vaccination : il s'agit de la diphtérie et du tétanos.

La méthode de préparation est identique à celle mise au point par Ramon en 1924 : l'anatoxine est préparée à partir d'une production de toxine purifiée.

Pour cela on utilise des cultures de semences d'une souche de bactérie fortement toxigène. Les cultures sont recueillies en fin de croissance à partir d'un milieu de culture approprié exempt de substances reconnues comme ayant provoqué des réactions toxiques, allergiques ou autres.

La toxine est purifiée puis détoxifiée par le formaldéhyde et la chaleur à 39°C pendant 28 à 31 jours. Puis elle est préparée par adsorption de l'anatoxine sur du phosphate d'aluminium hydraté, de l'hydroxyde d'aluminium ou du phosphate de Calcium dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Les conservateurs phénoliques ne sont pas conseillés car altèrent l'activité antigénique de l'anatoxine [3].

### 3.1.3.2. Les vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques, ou polysidiques, sont constitués de substances pouvant être extraites de la capsule de certaines bactéries et qui, comme les protéines, sont antigéniques, c'est à dire qu'ils induisent la formation d'anticorps protecteurs [6].

- Les vaccins polysaccharidiques non conjugués

Les bactéries, en s'encapsulant dans des polysaccharides, tirent avantage du fait que la réponse immune à ces antigènes ne mature que très lentement chez les mammifères.

Ces antigènes ne sont donc pas capables d'impliquer les  $L_T$  dans la réponse immune, et cela pose problème chez les nourrissons car leur système immunitaire est immature et ne peut donc pas effectuer de réaction thymo-indépendantes. De telles bactéries posent des problèmes pathologiques pour cette population.

Le polysaccharide constitue, avec le lipopolysaccharide et les protéines, le principal immunogène et antigène bactérien.

Les polysaccharides capsulaires sont très bien supportés comme vaccins par l'organisme en raison de leur grande innocuité. La plupart sont chimiquement très stables et donc relativement faciles à purifier.

Une réponse immunitaire est obtenue après une seule injection sous-cutanée ou intramusculaire. Malheureusement les anticorps ne vont pas persister longtemps : ils décroissent en général en quelques mois, ce qui entraîne une production limitée dans le temps.

D'autre part le caractère répétitif des épitopes des polysaccharides en fait des immunogènes T-indépendants. Ils peuvent stimuler directement les  $L_B$  et persistent à leur surface des cellules B spécifiques de l'antigène stimulant la production d'anticorps IgM et non IgG.

Cela se traduit par l'absence de réponse mémoire. Il y a aussi absence de réponse immune à ces immunogènes chez l'enfant de moins de deux ans par immaturité thymique.

Le Pneumo 23® est un exemple de vaccin polysaccharidique non conjugué [9].

- Les vaccins polysaccharidiques conjugués

Avant l'âge de 18-24 mois, seuls les antigènes protéiques sont capables de déclencher une réponse immunitaire durable car ils ont la propriété de stimuler les  $L_T$  et de les faire participer à l'activation des lymphocytes B pour une production d'anticorps.

Le couplage par une liaison covalente du polysaccharide à une protéine transforme le polysaccharide en immunogène T-dépendant capable de provoquer une réponse anticorps dès la première immunisation ainsi qu'un effet rappel lors d'une immunisation ultérieure. Ces vaccins sont donc aussi bien adaptés aux adultes qu'aux enfants en bas âge. Le vaccin anti-*haemophilus influenza b* est un exemple de vaccin polysaccharidique conjugué [9].

#### 3.1.4. Les vaccins associés

Pour faciliter les programmes de vaccination, il sembla judicieux d'essayer de mélanger plusieurs vaccins pour immuniser en une seule fois contre plusieurs maladies.

Il y a des limites quant au nombre de valences utilisables en même temps, car il peut apparaître des interférences [9].

C'est Gaston Ramon et Christian Zoeller qui en firent les premiers l'application dès 1926. Leurs travaux ont montré que l'association ne diminuait non seulement pas la valeur antigénique de chacun des vaccins, mais que le plus souvent elle la renforçait de sorte que l'immunité finalement obtenue pour chacun des antigènes était supérieure à ce qu'elle aurait été après les mêmes doses injectées isolément [8].

## 3.2. Vaccinologie

Le terme de vaccinologie a été inventé par Jonas Salk en 1977, pour désigner "l'étude" et l'application de tout ce qui est nécessaire pour une vaccination efficace. Il souligne l'interdépendance des aspects anthropologiques, économiques, culturels, éthiques, politiques et scientifiques.

La vaccinologie est la science des vaccins d'alpha à oméga [3].

### 3.2.1. Vaccinologie pratique

#### 3.2.1.1. Calendrier vaccinal

Le calendrier des vaccinations est basé sur des considérations concernant à la fois l'épidémiologie des maladies et la réponse immune des sujets vaccinés. Les recommandations finales tiennent compte de ces considérations ainsi que des résultats des essais effectués sur le terrain, démontrant l'efficacité ou l'échec du calendrier établi.

Avant d'établir un calendrier de vaccinations, il est important de déterminer l'âge le plus favorable pour chaque vaccination, en tenant compte de l'épidémiologie, de la période de la vie où l'enfant est le plus souvent exposé, des risques de la maladie en fonction de l'âge et de la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale. Certains impératifs nés de l'épidémiologie des maladies doivent être pris en considération pour l'établissement d'un calendrier vaccinal :

- la poliomyélite constitue un risque réel pour l'enfant dès le deuxième semestre de la vie, dans les pays où la maladie sévit encore.
- la rougeole représente un danger majeur pour l'enfant jeune, dans les pays en voie de développement, occasionnant une mortalité importante. En revanche, elle est plus tardive et habituellement bénigne chez les enfants des pays industrialisés.
- la coqueluche constitue un risque plus grave dans les premiers mois de la vie, d'où l'intérêt de réaliser cette vaccination le plus tôt possible.
- l'indication de la vaccination antituberculeuse varie selon les pays en fonction de la prévalence de la maladie.

Trois conditions indispensables doivent être remplies avant d'envisager de réduire ou de contrôler l'incidence d'une maladie infectieuse :

- les vaccins doivent être disponibles en quantités suffisantes.
- ils doivent être efficaces tout au long de leur stockage et de leur utilisation.
- ils doivent être administrés à au moins 80 à 95% des sujets à risques, en fonction du vaccin utilisé.

Les résultats obtenus après application du programme élargi de vaccination (PEV) et l'expérience des pays industrialisés ont permis de conclure qu'il était possible de contrôler des maladies infectieuses infantiles [4].

#### 3.2.1.2. Associations vaccinales

Les calendriers vaccinaux actuels comportent l'injection, le même jour, de nombreuses valences vaccinales. Certaines vaccinations se font grâce à des multivalents, d'autres par l'injection simultanée de plusieurs vaccins en des sites différents.

Les deux règles à respecter sont :

- ne jamais mélanger dans la même seringue deux vaccins différents
- respecter les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) car, pour tous les vaccins récents, des études d'associations vaccinales sont demandées aux fabricants dans le but de démontrer l'immunogénicité et la tolérance des associations les plus fréquentes

La réponse immunitaire de chacun de composants doit être au moins équivalente à celle du vaccin utilisé seul.

Dans certains cas, il peut y avoir synergie antigénique et les résultats sont meilleurs lorsque les vaccins sont administrés séparément. Parfois, au contraire, il y a concurrence antigénique et l'association n'est pas valable.

Une association vaccinale ne doit ni intensifier les réactions vaccinales locales ou générales propres à chaque vaccin, ni déclencher de nouvelles réactions vaccinales.

En résumé, les associations vaccinales ont l'avantage de diminuer le nombre des injections, de simplifier le calendrier vaccinal et de diminuer le coût logistique d'une vaccination.

En France, les associations vaccinales sont les suivantes :

- Diphtérie + Tétanos
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche
- Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite oral Sabin
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Poliomyélite inactivé
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche acellulaire + Poliomyélite inactivé
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + *Haemophilus influenzae b*
- Diphtérie + Tétanos + Coqueluche acellulaire + *Haemophilus influenzae b* + Poliomyélite inactivé + Hépatite B
- Hépatite A + Hépatite B
- Hépatite A + Thyphoïde *Vi*
- Méningocoque A + C
- Rougeole + Oreillons + Rubéole
- Tétanos + Grippe [5].

### 3.2.1.3. Espacement des doses vaccinales

Le moment d'administration et l'espacement des doses sont des éléments très importants de la bonne utilisation des vaccins. Il peut aussi arriver que des infections intercurrentes ou, plus rarement, l'administration d'immunoglobulines fassent décaler l'injection programmée.

Dans l'idéal, les vaccins doivent être administrés en respectant au plus près le calendrier vaccinal en vigueur dans le pays.

Le type de vaccin à administrer est aussi à prendre en compte :

- Les vaccins vivants atténués entraînent une immunité prolongée dès la première injection. Si une deuxième injection est parfois nécessaire pour les personnes n'ayant pas répondu, il faut au moins un intervalle d'un mois entre les deux injections.
- Pour les vaccins inactivés, la première dose n'est souvent pas suffisante, et une deuxième, voire une troisième dose, sont nécessaires pour obtenir une immunité convenable. La plupart de ces vaccins contiennent un adjuvant pour augmenter et prolonger la réponse immunitaire. Malgré cet adjuvant, les taux d'anticorps peuvent redescendre en quelques années au-dessous des seuils considérés comme protecteurs. De ce fait, des injections de rappel sont nécessaires au bout de quelques années.

Le fait d'augmenter l'intervalle entre deux doses par rapport au schéma recommandé ne diminue pas la réponse au vaccin. Il n'est donc jamais nécessaire de recommencer un schéma vaccinal à cause d'un intervalle trop important entre deux doses. Il suffit de compléter la vaccination en administrant le nombre de doses que le patient aurait dû recevoir en fonction de son âge. Le fait d'augmenter l'intervalle prévu entre deux doses d'un vaccin a pour conséquence de différer le moment où le patient sera protégé et revient donc à prendre le risque qu'il soit infecté durant cette période.

Le fait de réduire l'espacement entre deux doses par rapport au schéma vaccinal recommandé peut d'une part augmenter la réactogénicité locale et générale et d'autre part diminuer la réponse immunitaire [5].

#### 3.2.1.4. Interchangeabilité des vaccins

Plusieurs vaccins comparables produits et commercialisés par différents laboratoires sont disponibles. On peut citer les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin coquelucheux acellulaire, le vaccin rougeole-oreillons-rubéole.

Dans l'ensemble, ces vaccins sont considérés comme interchangeables. Une vaccination peut être commencée par un produit et poursuivie par un autre pour les autres injections. Il faut savoir cependant que l'on dispose de très peu de données sur cette interchangeabilité.

Pour l'instant, Les vaccins considérés comme interchangeables sont les vaccins contre l'hépatite B commercialisés à ce jour, les vaccins contre l'hépatite A, les vaccins rougeole-oreillons-rubéole, les vaccins combinés comportant la valence coqueluche acellulaire en rappel à 18 mois et à 11 ans.

L'interchangeabilité entre les différents vaccins coquelucheux acellulaires doit être dissuadée au cours de la primovaccination, la nature et la dose des antigènes vaccinaux étant différentes d'un producteur à l'autre.

Toutefois, en cas d'absolue nécessité, il est préférable de terminer la vaccination en cours avec le vaccin d'un autre producteur que de la stopper.

Pour les vaccins contre le Papillomavirus humain (HPV) et le rotavirus, aucune interchangeabilité ne peut être envisagée [5].

### 3.2.2. Composition des vaccins

#### 3.2.2.1. Le vaccin, un milieu complexe

Le vaccin, sous sa forme finale, est un milieu complexe qui contient un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence est conditionnée par les modes de production.

La formulation du vaccin, détaillée dans le tableau 1, vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un produit sûr, efficace, stable, et pouvant être produit à l'échelle industrielle.

En lien avec les préoccupations toujours croissantes d'amélioration de sécurité d'utilisation et de tolérance, les nouveaux vaccins, comme les anciens, doivent être formulés en conformité aux nouvelles normes réglementaires.

Les améliorations et changements récents ou en cours les plus significatifs concernent :

- l'élimination, chaque fois que cela est possible, du matériel d'origine bovine, utilisé notamment comme facteur de croissance dans les milieux de culture d'un grand nombre de vaccins,
- le remplacement de l'albumine humaine utilisée comme stabilisant, par de l'albumine recombinante,
- le retrait des sels de mercure utilisés comme conservateurs, à la demande en 2000 de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) [5].

Tableau 1 - La composition des vaccins est variable et complexe (GAUDELUS J. Vaccinologie)

Antigène	Microorganisme atténué ou inactivé Organisme entier ou antigènes définis Monovalent ou multivalent Simple ou combiné Conjugué ou non
Résidu (milieu de culture) Synthétique : vaccins bactériens Cellulaire : vaccins viraux	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné Cellules diploïdes humaines : MRC5 ; WI38 Cellules en lignée continue : Vero, CHO Levure : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides : néomycine, kanamycine, streptomycine, polymyxine B
Conservateurs	Thiomersal (exceptionnel) Phenoxyethanol formaldéhyde, formol, phénol
Adjuvant/adsorbant	hydroxyde ou phosphate d'aluminium et autres plus récents
Excipient/Stabilisant	Albumine, Acides aminés, Dextrans, Gélatine, Lactose, Rouge phénol (indicateur de pH), Saccharose, Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium Phosphate disodique ou monosodique
Solvant	Sérum physiologique Eau Pour Préparations Injectables

### 3.2.2.2. Les adjuvants

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée et doit être avoir des effets de longue durée et doit être obtenue avec un nombre minimal d'injections pour des raisons pratiques et économiques. Pour renforcer l'effet immunogène de certains vaccins, notamment des vaccins constitués de protéines recombinantes ou de peptides synthétiques, il faut avoir recours à des moyens particuliers, tels que les adjuvants que l'on injecte avec l'antigène.

Les adjuvants potentialisent les réponses immunitaires de façon non spécifique permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une plus faible quantité d'antigènes et un plus petit nombre de doses.

Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogènes.

Les premiers adjuvants qui furent utilisés étaient des dérivés de l'hydroxyde d'alumine. Ces précipités minéraux peuvent fixer des protéines ou des virus à leur surface (= adsorber) [4, 6].

Ils sont malheureusement peu efficaces pour induire l'immunité à médiation cellulaire, mais augmentent la réponse immunitaire humorale.

Leur mode d'action reste méconnu de nos jours. L'hypothèse est qu'ils formeraient un dépôt d'antigènes sur le site d'inoculation, engendrant une réaction inflammatoire qui attire les cellules immunitaires. La formation d'un petit granulome est inévitable avec les vaccins adjuvés et doit être considérée comme une condition nécessaire à l'efficacité de la vaccination.

Toutefois, les sels d'aluminium augmentent également la production d'IgE, et provoquent donc des réactions allergiques et une neurotoxicité potentielle.

Un nouveau sel est actuellement utilisé : le phosphate de calcium. Il offre de nombreux avantages par rapport aux autres sels, il est bien toléré et mieux résorbé que l'aluminium [4, 10].

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Pharmacopée Européenne recommandent trois adjuvants : l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium et le phosphate de calcium, à des concentrations maximales pour les composés d'aluminium de 1,25 mg et pour le sel de calcium de 1,3 mg par dose humaine [3].

Un autre adjuvant, le squalène, est actuellement utilisé dans quelques vaccins expérimentaux, comme les vaccins contre le paludisme, et dans plusieurs vaccins contre la grippe, tels que le FLUAD®.

Le squalène est une substance présente à l'état naturel chez les plantes, les animaux et les hommes.

Mais il est tenu pour responsable du syndrome de la Guerre du Golfe se traduisant par une fatigue chronique chez les vétérans de cette guerre.

Ces problèmes seraient causés par l'apparition d'anticorps anti-squalènes chez les personnes malades [11].

Des adjuvants ont été utilisés, puis retirés à cause de leurs effets néfastes sur l'organisme, et d'autres sont à l'essai de nos jours.

Parmi les premiers adjuvants utilisés, on distingue les émulsions eau dans l'huile avec les adjuvants incomplet et complet de Freund. Le premier est constitué d'huile de paraffine et d'un émulsifiant, le second, des mêmes composants additionnés de mycobactéries tuées.

Mais ces adjuvants se sont révélés mal tolérés, voire dangereux chez l'homme.

Voici quelques exemples d'adjuvants à l'essai :

- L'adjuvant 65, qui est constitué de paraffine hautement raffinée, additionné d'un émulsifiant et d'un stabilisant. Il augmente la réponse à médiation humorale. Il présente l'avantage d'être métabolisable, paraît bien toléré et exempt d'effets nocifs à long terme, ce qui le rend utilisable chez l'homme [12].
- Les composés tensioactifs : le Quil A. Mais cette saponine est trop toxique pour être utilisée.
- Les adjuvants dérivés des microorganismes : ces adjuvants sont constitués d'une partie de la paroi bactérienne, à savoir le lipopolysaccharide. Mais encore une fois, ce composé s'est avéré trop toxique.
- Les liposomes : ces particules servent de véhicules pour la délivrance du vaccin mais également d'adjuvant. Leur double couche lipidique leur permet de contenir des antigènes.
- Les microsphères de polymères : ce sont des microsphères biocompatibles et biodégradables dont un des avantages est de pouvoir maîtriser la cinétique de délivrance des antigènes. Ces particules font partie des nouvelles alternatives pour la formulation des vaccins.
- Les ISCOMs (ImmunoStimulating COMplexes): ce sont des particules composées de Quil A, de lipides, de cholestérol et d'antigènes. Ce sont des systèmes de délivrance d'antigènes très flexibles avec une efficacité de présentation de l'antigène aux cellules B augmentée [10].

### 3.2.3. Sites et voies d'administration

#### 3.2.3.1. Voies d'administration

Il existe de nos jours trois principales voies d'administration des vaccins : intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC) ou intra-dermique (ID).

La voie d'administration a une influence majeure sur la qualité des réponses vaccinales et sur la fréquence et l'intensité des effets secondaires locaux éventuels, et dépend majoritairement de la nature des vaccins.

Les vaccins inactivés adsorbés contenant des adjuvants (soit la majorité des vaccins pédiatriques, Diphtérie-Tétanos-Coqueluche et autres combinaisons vaccinales) sont préférentiellement injectés par voie IM car, non seulement les effets secondaires sont plus

importants par voie SC, mais l'immunogénicité est meilleur par voie IM. Il est donc recommandé d'injecter tous les vaccins adsorbés à un adjuvant par voie IM.

Les vaccins inactivés non adsorbés, comme les vaccins polysaccharidiques capsulaires, sont bien tolérés quelle que soit la voie d'administration.

Pour les vaccins à virus vivants atténués, la voie d'administration ne semble jouer aucun rôle. Toutefois, le geste vaccinal est de moins en moins toléré par les populations des pays industrialisés car traumatisant pour les jeunes enfants. C'est pourquoi, pour améliorer l'acceptabilité et par conséquent, la couverture vaccinale, il faut permettre le développement de méthodes alternatives d'administration des vaccins par voie transdermique sans aiguille ou muqueuse.

La voie orale est utilisée depuis longtemps et la voie nasale a montré une bonne efficacité avec un vaccin antigrippal à virus vivant atténué aux Etats-Unis.

D'autres voies muqueuses peuvent être envisagées : voie génitale, voie rectale, sublinguale ou conjonctivale [4].

#### 3.2.3.2. Les modes et voies classiques d'administration des vaccins

Pour tout nouveau vaccin qui fait son apparition dans la pharmacopée, le producteur est tenu de préciser le mode d'administration recommandé dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) [5].

##### - Vaccins injectables

Les vaccins injectables doivent être administrés dans les territoires sans risque de lésions tissulaires, vasculaires ou neurologiques.

Après conservation au réfrigérateur, entre +2°C et +8°C, les vaccins doivent être placés à température ambiante pendant quelques minutes puis administrés dans les heures qui suivent l'ouverture. Le vaccin ne doit pas être utilisé s'il a été congelé [5].

##### - Voie intra-dermique

Cette voie est pratiquement réservée au BCG SSI®. La technique est délicate chez le nourrisson. Le geste vaccinal doit être correctement exécuté et requiert une bonne contention. Le site recommandé est la face externe du bras [5].

- Voie sous-cutanée

La région deltoïdienne, la fosse sous-épineuse et la cuisse restent des zones privilégiées les injections sous-cutanées.

La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux et optionnelle pour certains vaccins polysidiques non conjugués, méningococcique et pneumococciques [5].

- Voie intra-musculaire (IM)

Pour les injections IM, le choix du site d'injection est fondé sur l'importance de la masse musculaire et le volume de vaccin à injecter. Deux sites d'injection sont largement recommandés par les instances internationales de l'OMS : le muscle quadriceps et le muscle deltoïde.

Les sites privilégiés pour réussir une injection IM sont la cuisse chez le nourrisson et le jeune enfant, et le deltoïde chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

L'injection dans la fesse n'est pas recommandée car il y a trop de risques de lésions du nerf sciatique chez le nourrisson, en raison de la masse musculaire faible à cet endroit. Chez l'adulte, au contraire, l'épaisseur du tissu graisseux sous-cutané empêche d'atteindre le muscle fessier, et donc le vaccin d'agir.

La voie IM est recommandée pour les vaccins anti-diphtérique, anti-tétanique, anti-coquelucheux, anti-poliomyélitique, anti-hépatite A et B, anti-rabique, anti-grippal, anti-papillomavirus humain, anti-typhoïdique et pour les vaccins conjugués dirigés contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*, à pneumocoque et méningocoque.

Il y a toutefois des précautions particulières à prendre concernant les sujets thrombocytopéniques, hémophiles ou sous anticoagulants. En effet, il est recommandé d'administrer le vaccin par voie sous-cutanée dans la mesure où l'injection IM peut provoquer des saignements.

La voie IM est absolument contre-indiquée chez des patients atteints de maladie neuromusculaire.

S'il est nécessaire d'effectuer plusieurs injections le même jour, il est recommandé de le faire dans un membre différent. Si toutefois les injections sont faites dans le même membre, une distance d'au moins trois centimètres entre les deux sites d'injections doit être respectée, pour éviter la superposition des réactions locales [5].

- Voie orale

En dehors de la voie transcutanée, les agents infectieux peuvent également pénétrer dans l'organisme par voie muqueuse, et en particulier par voie digestive.

Introduit il y a plus de cinquante ans, le vaccin anti-poliomyélitique vivant oral est resté longtemps le seul utilisé par voie orale. En raison de cas de poliomyélite liés à une reprise de virulence de la souche vaccinale, de nombreux pays industrialisés ont finalement opté pour le vaccin inactivé injectable, d'une totale innocuité.

D'autres vaccins par voie orale ont vu le jour par la suite. Un vaccin buvable contre le choléra (DUKORAL®) a été mis au point à partir d'une suspension de bactéries *Vibrio cholerae O1* entières inactivées, associée à la sous-unité b non toxique de la toxine cholérique recombinante jouant le rôle d'adjuvant.

En 2006, deux vaccins anti-rotavirus ont obtenu une AMM européenne et sont utilisables par voie orale chez les nourrissons de moins de 6 mois. Il s'agit de vaccins vivants atténués, ROTARIX® et ROTATEQ®

L'allaitement maternel n'interfère pas dans le processus d'immunisation avec les vaccinations par voie orale pour la vaccination anti-poliomyélitique et anti-rotavirus [5].

### 3.2.4. Effets indésirables et contre-indications des vaccins

La régression de certaines maladies infectieuses, sous l'effet des vaccinations, incite beaucoup de praticiens à attacher de plus en plus d'importance aux complications des vaccinations.

Les vaccins provoquent des effets secondaires connus, prévisibles et soigneusement évalués lors des essais cliniques qui précèdent les autorisations de mise sur le marché.

Les accidents vaccinaux restent rares, et un certain nombre pourrait être évité en respectant les contre-indications proposées pour chaque vaccin, dont certaines sont toutefois périmées du fait de l'amélioration considérable de la qualité des vaccins qui sont de plus en plus purifiés, de moins en moins réactogènes et de mieux en mieux tolérés.

Tous les symptômes disparaissent rapidement, sans séquelles. Ces effets indésirables modérés, longtemps acceptés, sont souvent mal admis aujourd'hui, d'où la purification de plus en plus importante des vaccins par les producteurs.

Les vaccinations ne sont concevables que si elles n'entraînent pas d'accidents sérieux. La connaissance des accidents est d'une très grande importance car elle détermine l'adoption ou le rejet de tel vaccin ou de tel mode de vaccination.

La décision d'autoriser un vaccin est le résultat d'une comparaison entre les risques encourus et les bénéfices attendus.

Schématiquement, les accidents post-vaccinaux peuvent être classés en deux groupes :

- Les réactions proprement dites, généralement bénignes, entraînant des troubles éphémères et un inconfort passager.
- Les complications anormales, sévères, spectaculaires, souvent réversibles, mais entraînant parfois une invalidité temporaire ou définitive avec des séquelles plus ou moins graves [4].

#### 3.2.4.1. Les réactions locales.

Les réactions locales post-vaccinales sont observées couramment, généralement bénignes et cèdent au bout de 24 à 48 heures.

La réaction locale est caractérisée par une douleur immédiate au point d'injection qui disparaît en quelques minutes ou peut faire place à une sensation d'endolorissement qui peut durer jusqu'à 24 heures. Cette douleur locale est fonction du volume injecté.

L'apparition d'un nodule au point d'injection est habituelle, surtout avec les vaccins adsorbés, chez 5 à 10% des vaccinés. Généralement indolore, le nodule peut persister pendant plusieurs semaines.

D'autres réactions ont également été observées, tels que des érythèmes, des oedèmes et des réactions inflammatoires [4].

#### 3.2.4.2. Les réactions générales.

La grande crise anaphylactique avec atteinte profonde de l'état général, hypotension allant jusqu'au collapsus et œdème de la glotte reste exceptionnelle.

On note parfois un syndrome fébrile plus ou moins intense, survenant 24 à 48 heures après vaccination et nécessitant un traitement antipyrétique, souvent associé à d'autres signes, en particulier des céphalées ou des troubles digestifs qui persistent pendant un ou deux jours.

La fièvre touche 2 à 6% des enfants vaccinés contre l'hépatite B, 5 à 15% vaccinés contre la rougeole, environ 10% vaccinés contre le tétanos et jusqu'à 50% après injection du DTCoq [4].

- Incidents cutanés.

On peut parfois observer des manifestations cutanées revêtant l'aspect de phénomène d'Arthus (le phénomène d'Arthus est une réaction inflammatoire cutanée produite dans des conditions d'excès d'anticorps quand une deuxième injection d'antigènes produit des complexes intravasculaires Ag-Ac qui lient le complément, causant le compactage de cellules, des dommages endothéliaux et une nécrose vasculaire). Cette réaction disparaît toujours spontanément en trois à six jours.

Après vaccination contre la rougeole ou la rubéole, on peut observer un exanthème dans moins de 10% des cas [4].

- Accidents rénaux.

L'étude de la littérature médicale leur a permis de relever, entre 1916 et 1997, 171 observations de néphropathies en relation avec la vaccination anti-typhoïdique et anti-paratyphoïdique A et B (TAB), variolique ou diphtérique. Les observations de néphropathie avec d'autres vaccins restent exceptionnelles. Les symptômes observés sont le plus souvent une protéinurie transitoire ou une néphrite aiguë hématurique, survenant dans les heures suivant l'injection vaccinale.

Depuis l'arrêt de la vaccination TAB en France, aucun des vaccins en usage n'est contre-indiqué en cas de maladies rénales [4].

- Accidents neurologiques.

Ces accidents étaient fréquents avec les vaccins anti-variolique et anti-coquelucheux à germes entiers.

Les vaccins anti-coquelucheux acellulaires ne sont que très rarement responsable de tels accidents.

Les accidents neurologiques peuvent se manifester sous formes de :

- Convulsions

Il est difficile de faire la différence entre les convulsions hyperthermiques et celles qui seraient dues à la vaccination anticoquelucheuse.

L'incidence des convulsions après vaccination est estimée à environ 1 cas pour 10 000 doses injectées. Dans la majorité des cas, l'évolution se fait vers la guérison sans séquelles.

- Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (HHE)

Ces épisodes s'observaient lorsque le vaccin anti-coquelucheux à germes entiers était utilisé. Des cas d'HHE ont pu, bien que rarement être observés en cas de vaccination avec le vaccin anti-coquelucheux acellulaire.

Le début des signes cliniques est brutal, survenant dans un délai pouvant aller d'une minute à 48 heures après la première injection, surtout chez les nourrissons âgés de 2 à 18 mois. La symptomatologie clinique est caractérisée par une diminution aiguë de la conscience accompagnée d'hypotonie, d'hyporéactivité, de pâleur ou de cyanose, et par une respiration peu profonde. Dans la plupart des cas, les enfants sont agités, fébriles, inconscients, pendant une période allant de quelques minutes à 36 heures ou plus.

Malgré le caractère impressionnant des signes cliniques, les HHE évoluent constamment vers la résolution spontanée et la guérison sans séquelles.

- Syndrome du cri persistant

Connu depuis 1958, le syndrome du cri ou hurlement persistant atteint, de même que les états de choc, les nourrissons âgés de 3 à 6 mois six à dix heures environ après la première injection. La signification de ce syndrome reste mystérieuse. Son incidence est évaluée, selon les auteurs, entre 0,5 et 6 cas pour 10 000 vaccinations.

Ce syndrome est caractérisé par des pleurs relativement normaux en ce qui concerne leur tonalité, mais inhabituels dans la durée, l'enfant restant inconsolable pendant des heures voire des jours.

Ce syndrome peut s'associer à un syndrome d'hypotonie. Il est considéré comme d'origine encéphalitique avec lésions du système nerveux central, contre-indiquant la revaccination.

- Encéphalopathies

Les encéphalopathies étaient très redoutées avec le vaccin coquelucheux à germes entiers, engendrant des séquelles dans 3% des cas.

L'incidence des encéphalopathies après vaccination coquelucheuse est une encéphalopathie pour un million de vaccinations coquelucheuses à germes entiers.

- Méningites

L'infection ourlienne peut entraîner une réaction méningée estimée à un cas pour quatre millions de doses, et une encéphalite dans 1/6000 cas, alors qu'aucun cas n'a été recensé lors de l'utilisation de la vaccination contre les oreillons.

- Accidents paralytiques

Le risque de survenue de poliomyélite paralytique au décours de la vaccination par le vaccin oral Sabin est réel. Ces cas de paralysie sont dus à un retour à la virulence du virus atténué contenu dans le vaccin.

- Accidents encéphaliques

Il a été montré que l'incidence des accidents neurologiques dus au vaccin contre la rougeole est de 1,16 cas par million de doses de vaccins distribuées. L'incidence des manifestations neurologiques post-vaccinales est de loin inférieure à celle des encéphalites dues à la rougeole naturelle qui survient 1 fois pour 1000 à 2000 cas de rougeole.

Pour l'OMS, le risque de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est au moins douze fois inférieur après vaccination, par rapport au risque consécutif à la rougeole et, d'après l'Académie Américaine de Pédiatrie, la vaccination contre la rougeole n'augmente pas le risque de développer une PESS.

Il n'existerait pas de risque de polyradiculonévrite de Guillain-Barré associé à la vaccination contre la rougeole. À signaler cependant que des cas de Guillain-Barré ont été décrits au cours de plusieurs maladies infectieuses : diphtérie, scarlatine, oreillons, grippe, infections respiratoires virales, rubéole, mononucléose infectieuse, varicelle et herpès, ainsi que lors des infections par entérovirus.

De rares cas de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccinations variolique, tétanique, poliomyélitique, rubéoleuse, amarile et grippale.

Les accidents neurologiques après vaccination rubéoleuse sont exceptionnels. Cependant, des manifestations douloureuses affectant les extrémités, les bras ou les jambes, ont été rapportés et ce plus particulièrement chez les enfants. Elles sont habituellement transitoires, mais dans certains cas, les douleurs peuvent persister dans les semaines qui suivent [4].

- Accidents articulaires

Le vaccin contre la rubéole peut engendrer des réactions articulaires. Le plus souvent il s'agit d'arthralgies fugaces. Elles guérissent spontanément, sans séquelles et sans traitement.

- Accidents ganglionnaires.

Le BCG est considéré comme une vaccination généralement bien tolérée, mais peut cependant se compliquer de réactions loco-régionales : adénites régionales inflammatoire simples, latentes ou suppurées, se produisant dans le territoire correspondant au point d'inoculation du vaccin.

Les adénites simples inflammatoires apparaissent trois à cinq semaines après la vaccination, persistent un mois environ, puis disparaissent sans laisser de traces. Leur fréquence est estimée de 6 à 12% des sujets vaccinés.

D'autres vaccins ont été rendus responsables de réactions ganglionnaires, notamment le vaccin contre la rubéole. On observe en effet des tuméfactions ganglionnaires surtout cervicales dans 15 à 20% des cas. À noter que les adénopathies sont un signe constant de rubéole maladie [4].

- Accidents oculaires.

Autrefois, seul le vaccin variolique était responsable, dans de rares cas, d'infections oculaires accidentelles par auto-inoculation.

Une nouvelle complication de la vaccination par le vaccin grippal inactivé, concernant un syndrome oculo-respiratoire, a été récemment rapportée pour la première fois au Canada [4].

- Accidents sanguins.

Les purpuras thrombopéniques au cours des infections virales et bactériennes sont connus depuis longtemps.

De rares observations ont été publiées après vaccination.

Il est actuellement impossible de faire la distinction entre purpura thrombopénique post-vaccinal et purpura thrombopénique aigu de l'enfance [4].

#### 3.2.4.3. Divers incidents hypothétiques liés aux vaccins.

##### - Vaccination Rougeole-Oreillon-Rubéole (ROR) et autisme

L'hypothèse d'un lien de cause à effet entre le vaccin ROR et l'autisme a été rapportée pour la première fois en 1998, lors d'une enquête effectuée sur douze enfants qui présentaient des symptômes gastro-intestinaux, et également atteints d'autisme.

Cependant il s'est avéré que cette étude présentait plusieurs lacunes méthodologiques, portant d'une part sur une population trop réduite pour permettre une évaluation statistique correcte et, d'autre part, sur l'absence de groupe témoin.

Onze études épidémiologiques, effectuées au cours des quatre dernières années ont permis de conclure qu'il n'existe aucune preuve d'association entre le vaccin ROR et le risque d'autisme ou de troubles autistiques [4, 13].

##### - Vaccins contenant du thiomersal.

C'est en 1999 que certains se sont inquiétés aux Etats-Unis de l'exposition au mercure suite à l'administration de vaccins contenant du thiomersal.

D'après l'avis des experts et des données publiées examinées par le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, l'éthylmercure contenu dans le vaccin a une pharmacocinétique différente de celle du méthylmercure. En effet, la demie-vie de l'éthylmercure (moins d'une semaine) est plus courte que celle du méthylmercure (1 mois et demi). La présence d'éthylmercure dans le sang est donc de courte durée. De plus l'éthylmercure est activement éliminé par les intestins tandis que le méthylmercure s'accumule dans l'organisme.

Deux études épidémiologiques conduites au Royaume-Uni, rapportées par l'OMS, n'ont pas montré d'association entre les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche contenant du thiomersal administrés aux nourrissons à l'âge de deux, trois et quatre mois et la survenue d'un retard de croissance, de troubles neurologiques ou du comportement.

En conclusion, les résultats des études réalisées ont confirmé l'innocuité des vaccins contenant du thiomersal aux doses utilisées actuellement, et aucun élément n'atteste à l'heure actuelle de la toxicité des vaccins contenant du thiomersal. En se fondant sur les éléments les

plus récents, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins a indiqué à l'OMS qu'il n'existe aucune base scientifique pour modifier les recommandations actuelles sur les vaccins contenant du thiomersal.

Cependant l'OMS a approuvé la déclaration faite le 7 juillet 1999 par l'AAP et le service de Santé publique aux Etats-Unis, concernant l'élimination progressive du thiomersal utilisé comme conservateur à l'état de traces dans certains vaccins, afin d'éviter leur contamination par des bactéries ou d'autres micro-organismes, notamment dans des flacons multidoses entamés [4, 14].

- Vaccins contenant de l'aluminium et myofasciite à macrophage.

En 1997, un nouveau type de lésion musculaire histologique, dénommée « myofasciite à Macrophage » (MFM), a été identifié dans des centres d'anatomo-pathologie.

Les lésions sont caractérisées par une infiltration centripète de l'épimysium, du perimysium et de l'endomysium périfasciculaire par des cellules négatives à la réaction acide périodique-réactif de Schiff appartenant à la lignée macrophagique et porteuses d'inclusions cristallines osmiophiles. Ces inclusions présentes dans les macrophages sont constituées de sels d'aluminium.

En 1998, l'Institut de veille sanitaire a démarré une enquête épidémiologique ayant pour objectifs de :

- décrire précisément les cas identifiés dans les centres de myopathologie.
- Proposer une définition de cas clinique, biologique et histologique.
- Générer des hypothèses quant à d'éventuels facteurs de risque de survenue de cette pathologie nouvelle.

En 1999, des études montrèrent des inclusions de sels d'aluminium présentes dans les macrophages. L'hypothèse que la lésion histologique pouvait constituer une réaction anormale à l'injection de vaccins adjuvés aux sels l'aluminium a été émise. L'étude descriptive a recherché une relation entre la lésion histologique, une entité clinique et les antécédents de vaccination des patients.

Les deux symptômes les plus fréquemment cités étaient les myalgies et la fatigue.

Les autres symptômes cités incluent les arthralgies, céphalées, douleurs abdominales et dyspnée.

Au total, 87% des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin aluminique dans les dix années précédant le début présumé des symptômes.

Cette symptomatologie se retrouve ainsi plutôt chez l'adulte âgé de 45 ans et plus et reste très rare chez l'enfant et l'adolescent.

L'AFSSAPS a désormais pris en charge cette problématique dans le cadre de la pharmacovigilance.

Du fait de la difficulté pour identifier précisément la date de début des symptômes chez certains patients, deux analyses ont été réalisées se référant d'une part à la date de la biopsie précisément connue, et, d'autre part, à la date présumée de début des symptômes.

L'association entre MFM et un adjuvant aluminique est hautement probable. L'association entre MFM et un syndrome clinique spécifique ne peut être démontrée et aucun syndrome clinique n'est retrouvé en association avec une telle vaccination.

La balance bénéfice-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique n'est pas remise en cause.

Ces conclusions concordent avec l'avis rendu par le comité scientifique pour la sécurité des vaccins de l'OMS des 16 et 17 décembre 2003 [4, 15].

#### 3.2.4.4. Contre-indications à la vaccination

À ce jour, il n'y a aucune preuve qu'une maladie aiguë réduise l'efficacité des vaccins ou augmente les risques d'effets indésirables.

En pratique, l'inconvénient éventuel de vacciner un patient atteint d'une maladie aiguë est que certains signes cliniques qui pourraient être dûs aux vaccins seraient difficiles à interpréter et donc compliqueraient la prise en charge de la maladie.

Il est donc convenu qu'en cas de maladie aiguë sévère ou de gravité moyenne, l'injection d'un vaccin est retardée jusqu'à la guérison de l'affection.

En revanche, des affections mineures (rhinopharyngite, otite, laryngite, bronchite...) ne sont pas des contre-indications à la vaccination.

D'une manière générale, les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire et de grossesse, et aucun vaccin ne peut être injecté en cas d'allergie grave, à type de réaction anaphylactique.

Dans d'autres cas, la vaccination peut être indiquée si son bénéfice est jugé supérieur au risque encouru [5].

# **La vaccination à travers les siècles**

## 1. Les premiers pas de la vaccination

Si l'histoire de la vaccination au sens strict ne commence qu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle avec la monographie d'Edward Jenner, un long prélude a préparé la poussée et le développement de cette branche de la médecine préventive.

On raconte que Mithridate, roi du Pont vaincu par les Romains, voulut se suicider en buvant un poison violent. Alors que deux de ses filles succombèrent à la prise de ce breuvage, le roi y survécut et dut se faire tuer à l'arme blanche par un serviteur. Cela serait lié à l'usage quotidien de drogues particulières et de poisons à faibles doses qu'il prenait et qui l'aurait protégé des effets d'une prise habituellement mortelle.

Cette légende exprime de manière paradigmatique le phénomène biologique d'accoutumance par ingestion de doses progressivement croissantes de poison, phénomène qui recevra le nom de mithridatisation. Dans quelques maladies graves, interprétées comme intoxication par les miasmes ambiants, une telle immunité (terme à l'origine juridique désignant l'exemption d'un munus (service, obligation)), pouvait aussi être acquise par une victoire préalable de l'organisme sur la même affection.

Depuis des temps très anciens, et dans les civilisations les plus diverses, on savait que certaines maladies ne se contractaient pas deux fois. On expliquait ce phénomène soit par l'accoutumance à un poison morbifique (c'est-à-dire, causant la maladie) provenant de l'extérieur, soit par épuisement d'une matière interne à l'organisme, innée et potentiellement nuisible [3, 4].

Cette résistance à une récurrence était bien connue pour des maladies comme la peste par exemple. À propos de la grande peste d'Athènes, quatre cents ans avant J.C., Thucydide écrivait déjà : « Ceux, pourtant, qui en avaient réchappé montraient envers mourants et malades, une pitié plus grande, car ils connaissaient d'avance les symptômes, tout en n'ayant plus de craintes personnelles ; en effet, on n'était pas atteint une seconde fois de façon qui fut mortelle. Aussi leur sort semblait-il enviable aux autres et eux-mêmes, dans l'allégresse du moment, s'attachaient plus ou moins à l'espoir frivole qu'à l'avenir non plus une autre maladie ne pourrait pas non plus les terrasser ». On savait donc très bien que les personnes

qui avaient réchappé à une première atteinte pouvaient s'approcher sans risque des malades et ainsi s'en occuper.

L'utilisation du principe d'immunité acquise dans la prévention des maladies commence avec l'histoire de la variolisation, suivie de la vaccination d'Edward Jenner [6].

## 2. De la variolisation à la vaccination

### 2.1. La variole

La variole, ou petite vérole, représente un cas particulier car a été à l'origine des premières méthodes rationnelles de protection [6, 16].

#### 2.1.1. Description de la maladie et épidémiologie



Figure 3 - Eruption variolique (Source : OMS)

On ignore à quel endroit et à quel moment la variole est apparue. D'après les connaissances actuelles, on peut penser que le poxvirus des animaux s'est progressivement adapté à l'homme. Les historiens pensent que la variole est initialement apparue dans le nord-est de l'Afrique, en Chine ou dans la vallée de l'Indus un peu après 10 000 avant Jésus-Christ [17].

Les données démographiques concernant la variole sont rares et souvent lacunaires. On peut pourtant considérer la variole comme étant le premier facteur de mortalité avant la vaccine. Le nombre total des victimes de la variole au XVIII<sup>e</sup> siècle aurait été de 60 millions et sa mortalité de 15%.

Jusqu'au XVI<sup>e</sup> siècle, la variole sévit essentiellement en Europe. Elle apparaît en Amérique au moment des colonisations et l'Afrique australe est touchée au milieu du XVII<sup>e</sup> siècle [18].

La variole existait sous deux formes cliniques : la variole majeure et la mineure, ou alastrium.

Ces deux formes ne pouvaient être distinguées que sur leur aspect clinique. Plus de 90% des cas de varioles étaient caractéristiques, exceptées deux formes, le plus souvent mortelles, à savoir, la forme hémorragique et la forme maligne, difficiles à reconnaître.

La variole majeure tuait plus de 30% des malades non vaccinés, alors que la mortalité de la variole mineure ne dépassait pas 1%.

Après une période d'incubation de 12 à 14 jours, le malade présente une forte fièvre, une prostration des céphalées et des douleurs dorsales. L'éruption débute en moyenne trois jours après le début des signes généraux et c'est lors des 7 à 10 jours suivant que la maladie est essentiellement contagieuse. Cette éruption apparaît sur les muqueuses de la bouche et du pharynx, le visage et les bras pour ensuite atteindre le tronc et les membres inférieurs. Elle est initialement maculo-papulaire puis vésiculaire et enfin pustulaire.

Une fois que les croûtes se forment, l'infectiosité diminue rapidement [19].

### 2.1.2. Données historiques

En Europe, depuis le Moyen-âge, la variole (aussi appelée petite vérole) était un mal endémo-épidémique, frappant et tuant surtout les enfants et les adolescents mais n'épargnant cependant pas les adultes qui ne l'avaient pas contractée dans leur jeune âge. [6]

Ceux qui en réchappaient, et étaient par là même immunisés, en gardaient toutefois des marques indélébiles sur le visage. D'après certains chercheurs, elle aurait causé la mort du Pharaon Ramsès V un millénaire avant J.C.

On doit au chinois Ko-Hong la première description historique de la variole en 326. Ce « miasme malin » semble avoir été introduit en Chine depuis l'ouest vers l'est, par des prisonniers Huns. Cette maladie bien identifiable, inconnue des médecins occidentaux de l'Antiquité, fut introduite en Europe vers le VI<sup>e</sup> siècle, lors des invasions arabes, et gagna rapidement l'occident et fit des ravages au Moyen-âge. Elle revenait sous forme d'épidémies, avec une périodicité d'environ dix à quinze ans en un lieu donné et, au cours des épidémies dites « normales », la petite vérole tuait un quart à un tiers des malades. Quand il s'agissait de formes plus sévères, la mortalité pouvait être beaucoup plus importante.

Aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles, au moins 80% des humains contractaient la maladie qui, quand elle ne tuait pas, défigurait ou estropiait à vie. Beaucoup de malades devenaient aveugles et nombreuses étaient les jeunes filles qui n'étaient plus mariables du fait de leur laideur. La variole a très certainement été une des maladies les plus craintes au monde.

C'est pourquoi, dans bon nombre de foyers, on ne considérait un enfant comme étant un de ses descendants que lorsqu'il avait « fait » la petite vérole [16].

## 2.2. La variolisation

### 2.2.1. Les premières apparitions de la variolisation

Comme pour d'autres maladies, l'observation attentive de la variole avait indiqué qu'il n'y avait jamais eu de récurrences chez un sujet qui en avait réchappé. L'idée était alors venue en Chine, il y a plus de mille ans, de simuler la primo-infection en choisissant un cas bénin de variole, en prélevant la « sérosité » (ou lymphé) des pustules et en l'inoculant par scarification à des sujets sains. Cette méthode ne fut officiellement décrite et codifiée de façon précise qu'en 1693 par Zhang Lu, qui contribua à sa diffusion dans toute la Chine [6].

Le Docteur Zhang Lu relève trois méthodes différentes de variolisation. La première consiste à imbiber un morceau de coton avec du pus tiré de pustules humaines, pour le placer ensuite dans les narines d'un corps non contaminé. La deuxième, identique, utilise des

squames en lieu et place de pus. La troisième méthode, enfin, est de faire porter à un enfant sain les vêtements d'un malade atteint de variole [3].

En Afrique du Nord, l'opérateur dispose une goutte de pus variolique à la surface d'une incision pratiquée entre le pouce et l'index.

En Inde, c'est un prêtre qui introduit au moyen d'une aiguille un fil de soie dans l'épaisseur du mollet [18].

Au début du XVIII<sup>e</sup> siècle, l'inoculation intra-dermique du pus variolique desséché est pratiquée dans l'Empire ottoman.

La plus ancienne notion occidentale écrite de la variolisation se trouve dans une note de Heinrich Vollgnad publiée en 1671 dans le bulletin d'une société savante allemande.

L'enfant ainsi variolisé, par l'une ou l'autre de ces méthodes, avait la fièvre pendant près d'une semaine et contractait une forme bénigne et très atténuée de la variole. Il devenait par conséquent protégé contre le risque de contracter la maladie une seconde fois.

Les techniques se raffinèrent au XVIII<sup>e</sup> siècle, où le nombre d'ouvrages médicaux traitant de la variole devint relativement important, avec des descriptions de plus en plus détaillées des procédés. Un livre de 1713 décrit ainsi une quatrième méthode, plus sophistiquée que les précédentes : il s'agit d'inoculer dans les narines d'un enfant de la poudre de squames préalablement pulvérisées par broyage, à l'aide d'un fin tube d'argent [3].

### 2.2.2. La variolisation en occident

La variolisation se propagea le long de la route de la soie et arriva à Constantinople, en 1721. La femme de l'ambassadeur d'Angleterre, Lady Mary Montagu, rapporta la technique en Angleterre et la présenta au groupe de ses amis. De là, elle put gagner l'Europe continentale où elle fut utilisée de manière empirique.

La pratique courante en Europe était un passage de bras à bras en prélevant le pus d'une pustule fraîche et en l'inoculant par scarification chez un sujet sain. À partir de 1750, la pratique de l'inoculation connut un réel succès, au moins dans les milieux parisiens aisés. Ce n'était cependant pas une pratique sans danger car des cas de variole grave ou de surinfections n'étaient pas rares et son application limitée ne pouvait pas empêcher les épidémies,

puisqu'au contraire, elle entretenait le virus. Malgré ces inconvénients, la variolisation avait fait ses preuves et elle était utilisée dans tous les pays européens [6].

La question des effets démographiques de l'inoculation de la variole reste encore ouverte. La mortalité due à la variole a décliné en Europe de manière sensible vers la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, après une recrudescence assez nette entre 1750 et 1780.

Mais ces variations étaient-elles réellement dues à l'inoculation ? D'autres facteurs entraient aussi en jeu notamment l'isolement plus systématique des malades, les changements du climat et des modes de vie ainsi que les variations cycliques de la virulence.

Par contre, on ne peut nier le caractère culturel que revêt la pratique de la variolisation.

De fait, le XVIII<sup>e</sup> siècle a marqué un tournant décisif à la fois dans la médicalisation et dans l'organisation sociale de la pratique. Après l'abolition des facultés de médecine et les tentatives d'hospitalisation à domicile, les Conventionnels prirent une initiative en 1799 : l'ouverture d'une « clinique de l'inoculation », selon les vœux de l'école de santé qui remplaçait alors la faculté de médecine. La « clinique » fut conçue comme un lieu de parfaite transparence, où les inoculations se déroulaient aux yeux du public qui est en droit de s'instruire directement.

Ainsi la variolisation fut arrachée de son contexte aristocratique originel pour se transformer en une pratique symbolique de la démocratie, dont le contrôle par la corporation médicale fut pour un temps suspendu. Cependant, la clinique d'inoculation n'aura qu'une existence éphémère car une technique nouvelle va remplacer l'inoculation de la variole : celle de l'inoculation de la vaccine [3].

### 2.3. Edward Jenner : de la variolisation à la vaccination



Figure 4 - Portrait d'Edward Jenner (source internet)

#### 2.3.1. Découvertes et premiers essais

À la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, une observation du médecin anglais Edward Jenner, qui pratiquait couramment l'inoculation, allait bouleverser le cours de la médecine : les trayeuses de lait qui avaient contracté une maladie des vaches, la vaccine (de vacca, la vache) ou cowpox, étaient épargnées lorsque survenait une épidémie de variole. Chez ces femmes, la vaccine se manifestait sous forme de pustules sur les mains. En 1796, Jenner eut l'idée d'inoculer à des individus du liquide provenant de ces pustules, ce qui les protégea contre la variole [6, 20].

Une expérience d'inoculation de vaccine à un jeune garçon de huit ans est décrite comme suit : « les symptômes apparaissent alors, à savoir, rougeur, vésicules, pustules. Le septième jour, l'enfant éprouve « une sensation de malaise à l'aisselle », le neuvième jour, « des frissons, du dégoût, un léger mal de tête », et le dixième jour, il est complètement rétabli. L'expérience se poursuit en inoculant la variole au jeune garçon, variole qu'il ne contracte pas. »

Il prélève alors le contenu des pustules que le jeune garçon développe, et l'inocule au bras d'un autre patient. C'est ainsi que se déroule la technique de vaccination de bras à bras [18].



Figure 5 - E. Jenner réalisant le 1er vaccin contre la variole en 1796 Lithographie. Sur la droite, on observe une femme qui remet un pansement sur sa main où se trouve le bubon prélevé pour ce « vaccin »

En 1798, Jenner publie un ouvrage dont un compte-rendu parut l'année suivante en français, dans lequel il explique sa démarche.

La technique était complexe : on amorçait une chaîne en vaccinant des individus avec du pus prélevé sur une vache, puis le vaccin est transmis de bras à bras, en prélevant sur les pustules d'un individu le pus qu'on inoculait au suivant. Les enfants des hospices étaient utilisés comme réservoir vaccinal et en les vaccinant par roulement, on disposait en permanence de quelques jeunes porteurs des précieux boutons.

Le succès fut immédiat [3].

### 2.3.2. Les espoirs des premiers succès

Les premières vaccinations eurent lieu en France en août 1799, grâce à une souche de virus de la vaccine venue de Genève.

Le vaccin était utilisé dans tous les pays européens, et pour lui faire traverser l'Atlantique en 1800, on embarque sur un navire un lot d'orphelins avec lesquels furent réalisées deux chaînes vaccinales qui maintinrent le virus en vie jusqu'au Nouveau Monde.

En 1804, une circulaire du chimiste et ministre de l'intérieur Jean-Antoine Chaptal fixe pour objectif de « vacciner les enfants de la patrie et les envoyer dans les campagnes pour servir de vaccinifères ; d'une manière plus générale, vacciner gratuitement les pauvres ». On envisage alors de rendre la vaccination obligatoire en demandant aux parents riches de payer pour les enfants pauvres. Des comités de vaccine furent instaurés dans chaque sous-préfecture. Chaptal compte sur l'acte gratuit des médecins auxquels on décerne des certificats honorifiques, des médailles et des titres de « vaccinateur en chef ». Le nombre de vaccination en France passa de 150 000 en 1806 à 750 000 en 1812. Le nombre annuel de décès dus à la variole tombe de 50 000 ou 80 000 à environ 2 000.

La vaccination fut rendue obligatoire en Suède en 1816, où elle était financée par des quêtes dans les églises et souvent pratiquée par des prêtres. La Finlande était découpée en 75 districts de vaccination, dotés de vaccinateurs payés par l'Etat.

Dans les pays où elle était pratiquée, la vaccination fit chuter la mortalité de la variole de 10% à 1% en quelques années.

Mais au bout de quelque temps, l'enthousiasme des débuts faiblit. Les médecins se lassèrent du militantisme gratuit de la vaccination antivariolique, car vacciner était une opération harassante [3].

### 2.3.3. Les désillusions liées aux dangers de la méthode

Au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, les dangers de la méthode de vaccination, à savoir la transmission de bras à bras, devinrent de plus en plus évidents. Elle engendrait notamment des contaminations interindividuelles par d'autres agents pathogènes, entraînant des épidémies de syphilis et d'hépatites. Mais elle était restée la seule méthode valide, à cause des difficultés techniques rencontrées lors de la préservation *in vitro* de la vaccine vivante.

De plus le vaccin perd de son efficacité.

Les personnes vaccinées dans l'enfance subissent rarement un rappel à l'âge adulte et ne sont plus protégées. Des épidémies réapparaissent, comme celle qui fait près de 200 000 morts en France de 1870 à 1871. La variole tue 23 400 soldats français, davantage que la guerre de 1870 elle-même, contre moins de 500 soldats de l'armée allemande, où des rappels sont systématiquement pratiqués [3].

#### 2.3.4. De nouvelles méthodes d'inoculation

C'est à partir de 1804 que deux chercheurs italiens, Michèle Troia et Gennato Galbiati développèrent une nouvelle technique consistant à cultiver la vaccine sur la peau des génisses. La méthode italienne fut officiellement reconnue et recommandée en 1864 lors du Congrès Médical International à Lyon.

Par la suite cette méthode supplanta l'usage de la lymphe humaine et fut encore améliorée en mélangeant la lymphe vaccinale à de la glycérine ce qui évitait ainsi sa décomposition et prolongeait la durée de vie du vaccin grâce à ses propriétés bactéricides [3].

En France, la vaccine animale prit son essor très vite après l'annonce de Lyon. Chambon, étudiant en médecine se tourna vers le Docteur Lanoix et le convainquit d'adopter cette nouvelle méthode de production. Lanoix partit aussitôt en Italie où il apprit les techniques d'inoculation et de récolte, acheta une génisse sur place, la fit inoculer et la ramena sur Paris.

Il créa l'institut de vaccine animale de Paris qui servit de modèle à de nombreux pays européens, surtout grâce à ses directeurs qui améliorèrent de façon considérable la qualité de production en pratiquant une asepsie aussi correcte que possible.

Toutefois, le succès de la vaccination étant meilleur avec de la vaccine fraîche qu'avec celle conservée, on considéra longtemps qu'il était préférable d'utiliser du vaccin provenant directement de l'animal.

La vaccination fut rendue obligatoire dans l'armée française à partir du 21 novembre 1888. La vaccination associée à la revaccination devint obligatoire en 1902 [16].

### 2.3.5. Les dernières améliorations

Dans les pays tropicaux, ce vaccin montra ses limites car s'avéra s'inactiver à la chaleur lors d'essais effectués avec du vaccin glycérimé. Ces essais montrèrent que les taux de réussite n'étaient que de 27% en Inde et de 7 à 20% en Afrique centrale.

Au début des années 1900, des scientifiques néerlandais et français tentèrent, en prévision de la vaccination dans leurs colonies, de produire des vaccins déshydratés plus résistants à la chaleur. Mais malgré de nombreuses tentatives, les méthodes de cryodessiccation permettant la mise au point de vaccins actifs à l'échelle mondiale ne furent mises au point que dans les années 1950.

Cette innovation décida le premier Directeur Général de l'OMS à proposer à l'assemblée de cette organisation un programme d'éradication mondiale de la variole en 1953.

D'autres améliorations furent apportées peu à peu au vaccin. En 1954, la méthode suivante fut décrite : "le vaccin est ensuite purifié par la pénicilline et la streptomycine qui sont sans action sur le virus vaccinal, mais n'ont qu'un effet bactériostatique sur la plupart des autres germes. La pulpe est conservée à -15°C ou -20°C et garde ainsi son activité pendant des années".

La variole disparut de plusieurs régions du globe dans les années 1950. Mais ce n'est qu'en 1980, après la mise en place d'une série de mesures techniques et politiques par l'O.M.S en 1958, qu'on déclara que : « le monde et tous ses habitants s'étaient affranchis de la variole qui avait été une des maladies les plus meurtrières dont les épidémies avaient balayé de nombreux pays depuis les temps les plus anciens en laissant la mort, la cécité et la défiguration sur son passage. »

La prédiction de Jenner sur l'extinction de la variole venait alors de se réaliser [3].

### 3. Le concept d'atténuation

#### 3.1. Pasteur



Figure 6 - Louis Pasteur (1822-1895). (source internet)

##### 3.1.1. Le premier vaccin atténué contre le choléra des poules

On connaissait l'existence des bactéries depuis leur découverte par le Hollandais Anton Van Loeuwenhoek en 1683, qui les avaient qualifiées « d'animalcules ». Mais pendant près de deux siècles, la majorité des savants pensèrent que ces petites choses apparaissaient spontanément dans certains milieux et qu'il s'agissait de modèles réduits d'animaux. Le mot microbe leur fut attribué en 1878 par Charles Sédillot et Emile Littré.

À la fin du XIXème siècle, deux figures étaient à la pointe du progrès, l'allemand Robert Koch et le français Louis Pasteur [20].

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 [20, 21]. »

Selon la légende, c'est par un « hasard providentiel » que Louis Pasteur aurait été mis sur la piste des vaccins : après avoir découvert et isolé le germe du choléra des poules, Pasteur en fit la culture dans du bouillon de poule. Après plusieurs semaines d'absence, il continua ses expériences avec ce germe, mais les cultures avaient été négligées par ses collaborateurs. Pasteur essaya alors de les revivifier, avec l'aide de Charles Chamberland et d'Emile Roux, en les inoculant à des poules qui ne présentèrent aucun symptôme ou tombèrent malades sans mourir.

Pasteur eut l'heureuse idée d'inoculer à ces mêmes animaux une culture « jeune et neuve ». À la surprise générale, les poules résistèrent à cette seconde inoculation. Le savant français comprit alors rapidement que le changement de virulence provenait de l'exposition des cultures à l'oxygène de l'air.

Cependant, après lecture des cahiers de laboratoire de Pasteur, il s'avéra que la culture n'avait jamais été oubliée mais que Roux avait profité de l'absence du Patron pour faire des expériences sur l'affaiblissement de leur virulence et avait même eu l'idée de les exposer dans ce but à un courant d'oxygène, mais il ne semble pas qu'il ait songé à la mise au point d'un vaccin.

Le développement du vaccin est donc le résultat de la conjugaison intellectuelle des efforts de Pasteur et de Roux [3, 8].

### 3.1.2. Vaccin contre le charbon des moutons

La vaccination contre le choléra des poules n'avait qu'une importance économique limitée, contrairement à celle que pouvait représenter la vaccination anti-charbonneuse. Son développement devint alors le centre des préoccupations de Pasteur.

Il tenta tout d'abord d'atténuer la virulence du charbon en réutilisant le procédé de vieillissement des microbes du choléra des poules dans les cultures exposées au courant d'air,

se heurtant ainsi au phénomène de sporulation. Par tâtonnements expérimentaux, il en vint assez rapidement à constater que l'incubation à une température entre 42°C et 43°C empêchait cette sporulation, ce qui lui permit d'appliquer au germe du charbon le procédé d'atténuation par exposition à l'oxygène de l'air.

Après l'annonce de la mise au point du vaccin, une épreuve publique fut alors proposée à Pasteur en mai 1881 à Pouilly-le-Fort, ce qui lui permit également de montrer la supériorité de son procédé sur celui d'Henry Toussaint. En préparant cette expérience, Chamberland et Roux réussirent à convaincre Pasteur de s'inspirer des travaux de Toussaint en ajoutant du bichromate de potassium ou de l'acide phénique aux cultures, ce qui permet d'empêcher leur sporulation et d'obtenir ensuite leur atténuation.

Cette expérience fut un succès éclatant. Pasteur vaccina des moutons qui furent éprouvés 15 jours après avec des cultures virulentes : les 25 animaux vaccinés résistèrent à l'infection alors que les 25 moutons non vaccinés périrent tous [3, 8].

### 3.1.3. Le vaccin contre la rage

Pasteur décida alors qu'il était temps d'adapter la vaccination à l'homme. Son principal titre de gloire auprès du grand public reste sa découverte du traitement de la rage par la vaccination.

Sans pouvoir identifier le germe de cette maladie, Pasteur réussit à le cultiver sur la moelle épinière des chiens, des lapins et des singes vivants. L'atténuation de la virulence fut obtenue en exposant la moelle rabique fraîchement extraite à l'action de l'air, dans une atmosphère desséchée sous l'action de la potasse caustique. Après deux semaines, le virus n'est plus mortel pour un chien en bonne santé. En inoculant dans l'œil ou dans le cerveau d'un animal des extraits de moelle de plus en plus fraîche, c'est-à-dire de plus en plus virulente, on obtient l'immunité parfaite contre l'accès de rage après une morsure contaminante.

Les hommes mordus par des chiens enragés ne manifestant de symptômes graves qu'un mois et même davantage après la morsure, on pouvait raisonnablement espérer que ce temps d'incubation suffisait pour rendre la personne mordue réfractaire à la maladie.

On pouvait l'espérer, mais pour le savoir vraiment, il fallait passer à des essais sur l'homme [3].

L'étape fondamentale dans la vaccination humaine fut franchie quand, le 4 juillet 1885, Pasteur appliqua pour la première fois au petit Joseph Meister le premier traitement antirabique en post-exposition : l'enfant avait été sévèrement mordu par un chien et, à la demande de la mère, Pasteur lui fit injecter le vaccin. Une commission d'enquête internationale confirme l'efficacité du vaccin antirabique, provoquant un afflux mondial de candidats à la vaccination [21].

Dans les deux premiers cas rendus publics - Meister, vacciné en juillet 1885, et Jupille, vacciné en octobre de la même année - la réussite est évidente, mais à vrai dire n'apporte que la preuve de l'innocuité du vaccin. Pour prouver l'efficacité thérapeutique de ce procédé, il aurait fallu démontrer que les chiens qui avaient mordu ces garçons étaient enragés. Et il fallait aussi prendre en considération le fait qu'en cas de morsure par un chien enragé la maladie ne survient chez un sujet non traité qu'une fois sur six.

Au cours de l'année 1886, la vaccination antirabique échoua une dizaine de fois, certains de ces échecs étant dus au retard de l'intervention.



Figure 7 - Vaccination de Joseph Meister en 1885 ( source internet)

Ces vaccinations de la première heure étaient-elles réellement sans danger ? Rien n'est moins sûr. On pouvait, certes, considérer comme raisonnable le risque des complications post-vaccinales chez une personne mordue gravement par un chien enragé. Mais que faire quand le diagnostic est incertain ?

Il ne faut donc pas s'étonner qu'on ait accusé Pasteur d'avoir, dans certains cas, donné la rage au lieu de la prévenir. Le cas touchant un enfant de 12 ans s'avéra particulièrement pénible. Cet enfant avait été mordu par un chien « inconnu » et traité par la méthode « intensive » ; il mourut après une courte agonie. Selon le rapport, l'enfant serait décédé d'un traumatisme rénal.

Le médecin légiste qui examina l'enfant dissimula le fait que les lapins inoculés par le tissu cérébral du cadavre moururent de rage paralytique, forme caractéristique du virus fixe pasteurien. Le médecin expert avait menti pour sauver la confiance du public dans la médecine scientifique et la prévention vaccinale.

Pragmatique, Pasteur a foncé tête baissée dans un domaine non défriché et non cartographié du savoir médical.

Si ses réalisations pratiques dans la lutte contre les maladies infectieuses sont gigantesques, ses intuitions théoriques méritent également notre admiration.

Les succès de la vaccination ont précédé les théories scientifiques élaborées sur la nature de l'immunité. La vaccination participe aujourd'hui à l'essor de l'immunologie et de la biologie moléculaire [3].

C'est seulement en 1931, soit cinquante ans après la découverte du vaccin contre la rage, que Joseph Lennox Pawan mit en évidence le virus responsable de cette pathologie [20].

## 3.2. La tuberculose et l'atténuation sur milieux in vitro

### 3.2.1. Description de la maladie

La tuberculose est une maladie due à plusieurs mycobactérie, dont une plus particulièrement, *Mycobacterium tuberculosis* qui se transmet par voie aérienne, par dispersion de gouttelettes de sécrétions bronchiques. Les autres mycobactéries pouvant être responsables sont *Mycobacterium bovis* et *mycobacterium africanum*.

La maladie se caractérise par une toux et une fièvre persistantes, des hémoptysies et une perte de poids [25].

### 3.2.2. Données épidémiologiques

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964 en France et, d'après les données rassemblées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et résumées dans la figure 6, la maladie décroît rapidement depuis 1972 [25].

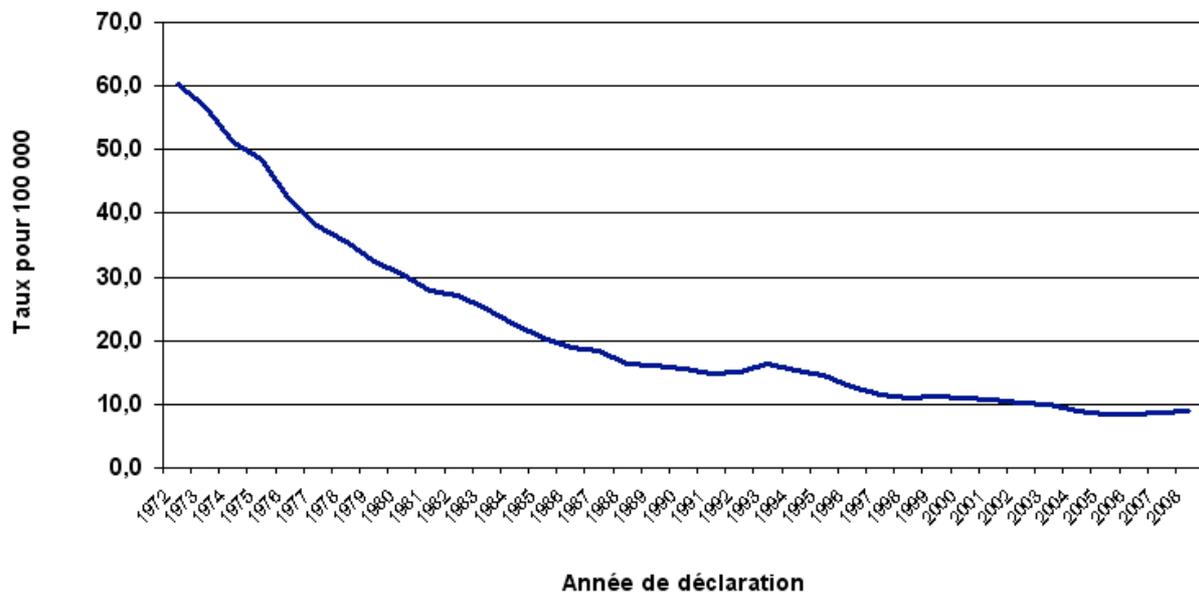


Figure 8- Taux de déclaration de tuberculose maladie, France Métropolitaine, 1972 – 2008 (InVS)

### 3.2.3. Le vaccin

La découverte du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en décembre 1908 n'était pas due à un coup de chance. Elle était la conséquence de connaissances accumulées sur la tuberculose et sur les vaccins antituberculeux qui précédèrent le BCG.

Le bacille tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*), aussi appelé bacille de Koch car découvert par l'allemand Robert Koch, a été découvert en 1882.

À la suite de cette découverte, de nombreux scientifiques inspirés par les succès de Pasteur, essayèrent d'obtenir des vaccins antituberculeux en utilisant des procédés similaires.

Deux vaccins antérieurs au BCG méritent d'être mentionnés pour avoir inspiré Calmette.

L'un d'eux était le « bovo vaccin » préparé en 1902 par Behring. Ce fut obtenu à partir de bacilles tuberculeux humains atténués en laboratoire où ils ont été maintenus vieillis pendant six ans et demi et ensuite desséchés sous vide. Il fut le premier vaccin ayant une activité protectrice bien que de courte durée contre la tuberculose, mais le bacille atténué utilisé était instable.

Le second vaccin fut préparé par Koch lui-même et appelé « Tauruman ». La méthode utilisée pour atténuer les bacilles tuberculeux humains et bovins consistait en des passages successifs sur des milieux glycerinés, suivis d'une dessiccation. Les résultats ne furent pas meilleurs que ceux obtenus avec le vaccin précédant.

Après 1895, Albert Calmette décida de consacrer toute son activité à la recherche et au combat contre la maladie tuberculeuse à Lille, où la mortalité due à cette pathologie atteignait alors 43%, et où il créa le deuxième Institut Pasteur ainsi que le premier dispensaire pour tuberculeux.

Camille Guérin, vétérinaire, le rejoignit en 1897.

Ils découvrirent tout d'abord que les animaux infectés avec des bacilles de faible virulence ou en faible quantité, résistaient à une réinfection virulente. Ils menèrent ensuite des études pour vérifier l'hypothèse selon laquelle la tuberculose pouvait également se transmettre par voie orale et pas seulement par voie respiratoire : ce fut le point de départ pour l'obtention du BCG.

Entre 1908 et 1921, après treize années de recherche et deux cent trente passages sur un milieu contenant de la pomme de terre biliée, la souche produite ne redevint jamais virulente.

De plus, trente jours après son inoculation, elle conférait une résistance contre une infection par un bacille tuberculeux bovin ou humain virulent.

Calmette et Guérin remarquèrent également que la sensibilité à la tuberculine précédait la résistance acquise et que seuls les animaux sensibilisés étaient immunisés.

Une fois l'innocuité du BCG et ses effets protecteurs bien démontrés chez l'animal, le passage à l'homme s'imposa après la première guerre mondiale, car la tuberculose entraînait à l'époque 3% de morbidité et entre 20 et 40% de mortalité.

Ainsi, en 1921, le premier bébé vacciné reçut le BCG par voie orale à l'hôpital de la Charité à Paris et, en 1928, dans cette même ville, le taux de mortalité des enfants vaccinés et vivant dans un milieu familial tuberculeux n'était plus que de 1,8% contre 25 à 32,6% chez les non vaccinés.

Au congrès de la société des nations en 1928, Calmette rapporta les résultats de la vaccination de plus de 50 000 enfants entre 1921 et 1926.

La conférence se termina sur une recommandation unanime de l'utilisation du BCG, reconnu comme inoffensif, jusqu'à la catastrophe de Lübeck en 1929 qui ternit la réputation du vaccin. Le vaccin administré à 252 enfants avait été accidentellement contaminé par une souche humaine de bacille tuberculeux, tuant 73 d'entre eux et entraînant l'apparition de formes chroniques chez 136 autres.

L'innocuité du BCG fut finalement reconnue, mais la confiance du public avait été ébranlée.

La vaccination par voie orale contre la tuberculose fut arrêtée de manière générale dans les années 1960, au profit de la voie parentérale (multiponcture de Rosenthal, scarification de Bretey, intra-dermo de Wallgreen) qui permettait d'injecter la dose de BCG avec une très grande précision et présentait l'avantage d'induire une hypersensibilité importante et durable, contrairement à la voie orale.

L'idée de généraliser la pratique du BCG ne s'est imposée que progressivement.

Dès 1929, Calmette recommandait de prescrire la vaccination pour tous les enfants et de ne plus la limiter aux seuls enfants issus de familles tuberculeuses.

Dès 1947, des circulaires créèrent une obligation vaccinale pour certains groupes et un projet gouvernemental en fit une obligation professionnelle en 1949.

Ce n'est qu'en 1950 que la vaccination devint obligatoire pour tous.

Depuis les années 80, plusieurs éléments se conjuguèrent pour remettre en cause l'obligation du BCG, car « dans la situation épidémiologique actuelle de la France, la rentabilité du BCG systématique est pour le moins contestable. »

Une étude récente a démontré que le BCG protège surtout contre les formes sévères de méningite miliaire (80%) et plus modestement (50%) contre les formes modérées de la maladie.

Toutes ces réflexions amenèrent la France à lever l'obligation vaccinale en 2007.

Aujourd'hui en France, la vaccination par le BCG est fortement recommandée :

Chez tous les nourrissons vivant dans des zones où la tuberculose est fortement endémique.

Chez les nourrissons et les enfants présentant un risque d'exposition particulier à la tuberculose dans des régions par ailleurs de faible endémie.

Chez des personnes exposées à *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant.

La vaccination reste obligatoire chez les professionnels de santé.

La tuberculose demeure un très important problème de santé publique dans les pays en voie de développement et elle augmente dans les pays industrialisés. Les multirésistances aux antibiotiques et le SIDA sont en grande partie responsables de cette recrudescence.

Même si elle est imparfaite, la vaccination par le BCG reste un moyen de prévention relativement efficace, peu onéreux et avec des effets secondaires limités [3].

## 4. Des vaccins inactivés aux vaccins sous-unités

En 1886, les américains Daniel Salmon et Théobald Smith mirent au point la vaccination avec des microbes inactivés qui demeura pendant plus d'un demi-siècle la seule autre approche vaccinale, avec le procédé d'atténuation.

Cette découverte a finalement débouché sur l'emploi de sous-unité d'organismes telles que les capsules polysaccharidiques, protéines et toxines inactivées [5, 20].

### 4.1. Les premiers vaccins à germes entiers

#### 4.1.1. Vaccin contre le choléra

##### 4.1.1.1. Description de la maladie

Le choléra est une maladie très contagieuse qui se transmet par voie digestive directe et indirecte. C'est une maladie liée au péril fécal.

Elle est causée par une bactérie, *Vibrio cholerae*, qui sécrète une toxine qui pénètre dans les cellules de l'intestin grêle où elle entraîne très rapidement une augmentation gigantesque du processus physiologique normal de fuite d'eau. La perte d'eau est telle que le malade peut mourir de déshydratation en moins de 24 heures [8].

##### 4.1.1.2. Données historiques

Au XIXème siècle, le choléra s'est répandu dans le monde entier à partir de son réservoir original, le Delta du Gange en Inde.

Les six pandémies qui ont eu lieu par la suite ont tué des millions de personnes sur tous les continents [22].

L'Europe fut victime d'épidémies de choléra à plusieurs reprises, dont la plus tristement célèbre a fait, rien qu'en France plus de cent mille victimes en 1832 [8].

La pandémie actuelle (la septième) a débuté en Asie du Sud en 1961, a atteint l'Afrique en 1971, puis les Amériques en 1991.

Le choléra est désormais endémique dans de nombreux pays. Selon les estimations, il y a chaque année 3 à 5 millions de cas de choléra, avec 100 000 à 120 000 décès.

L'amélioration des conditions d'hygiène constitue le moyen de lutte le plus efficace contre le choléra.

En cas d'épidémie, il faut garantir un accès rapide au traitement (sels de réhydratation et antibiotiques), fournir une eau sûre, de bonnes conditions d'assainissement et une bonne éducation sanitaire.

Le vaccin actuel est un vaccin oral à germes entiers dont les cultures de bactéries sont inactivées par la chaleur, le formol ou l'alcool.

Ce vaccin est peu réactogène et donne une protection ne dépassant pas deux mois.

Il en existe deux types :

- le DUKORAL®, constitué d'une protéine B recombinante et conférant une immunité contre le *Vibrio cholerae*  $O_1$ .
- Le SHANCHOL®, ne possédant pas de protéine recombinante B et conférant une immunité contre les *Vibrio cholerae*  $O_1$  et  $O_{139}$ .

Ces deux vaccins nécessitent l'administration de deux doses dans un intervalle allant de six jours à six semaines.

De nos jours, ce vaccin n'est quasiment pas utilisé, mais il fait partie des mesures internationales exigibles [22].

#### 4.1.1.3. Découverte du vaccin

L'histoire de la vaccination contre le choléra a pourtant très bien commencé.

Après la découverte du vibriion cholérique par Robert Koch en 1883-1884, un médecin espagnol, Jaime Ferran, mit au point son premier vaccin en 1884.

Selon son auteur, le vaccin donna d'excellents résultats bien que vivement critiqué par les pastoriens.

Dix ans plus tard en 1893, Waldemar Haffkine mit au point son vaccin contre le choléra qui s'avéra peu différent de celui de Ferran [23].

La première difficulté dans la mise au point du vaccin de Haffkine fut l'absence de modèle animal et il fallut trouver le moyen de provoquer la maladie chez les animaux de laboratoire pour ensuite développer des souches vaccinales.

Une fois cette étape franchie, Haffkine tenta de fabriquer un premier vaccin en tuant les vibrions par la chaleur ou le chloroforme. Ces tentatives n'aboutirent que partiellement.

Il tenta alors une nouvelle approche jugée plus efficace : il injecta par voie sous-cutanée une dose de vibrions atténués puis une dose de vibrions de virulence exaltée. La souche de vibrions exaltés fut obtenue par multiplication de vibrions cholériques dans le péritoine de cobayes, et la souche atténuée par culture des vibrions exaltés à 39°C sous une aération continue.

Dans la conclusion de son rapport, Haffkine déclara que « un animal ayant subi l'inoculation du virus atténué, puis du virus exalté (= de virulence augmentée) est préservé contre toute l'infection de choléra ».

Cependant son vaccin reçut une évaluation négative du fait qu'aucune preuve réelle de son efficacité n'avait été apportée.

Vers 1909, le vaccin anti-cholérique de Haffkine était considéré comme apportant une protection partiellement efficace contre le choléra, et le sérum anti-cholérique développé par Metchnikoff et Roux en 1896 était considéré comme un traitement partiellement efficace [3].

Le vaccin inactivé actuel administré par voie sous-cutanée est le vaccin descendant de ceux de Ferran et Haffkine. Ce vaccin est constitué de bactéries entières inactivées par la chaleur, le phénol ou le formol. Il confère une protection d'environ 50% pendant une durée de 3 à 6 mois. Il a été retiré du marché au cours de l'année 1997.

Des essais de mise au point d'un vaccin à base de toxine cholérique, principal facteur de virulence de la bactérie, ont été effectués dès les années 1970. Mais il s'est avéré que ce vaccin ne conférait aucune protection. D'autres essais ont été faits à base d'extraits de surface de vibrions cholériques pendant ces mêmes années, mais la protection engendrée n'était que de 43% pendant 3 ans.

Devant l'échec relatif des vaccins utilisés par voie sous-cutanée, certains chercheurs ont alors pensé qu'administrer le vaccin par voie orale apporterait une meilleure protection.

Un vaccin à tout d'abord été élaboré à partir de la toxine détoxifiée, ce qui n'apporta encore une fois aucune protection.

Un autre vaccin préparé à base d'extraits de surface du vibron cholérique purifié par filtration sur gel, a été mis au point par André Dodin en 1983. Lors d'une épidémie au Zaïre un an après, il induisit une protection de 80%. Toutefois, aucun essai de ce vaccin n'a été réalisé.

Un autre vaccin, constitué de bactéries entières conféra une protection de 52% pendant 3 ans. Un autre vaccin constitué de bactéries entières et de la sous-unité B de la toxine cholérique a été mis au point. Sa protection pendant les six premiers mois était de 85% mais retombait à 51% au bout de trois ans.

L'utilisation des vaccins oraux pose cependant plusieurs problèmes :

- Le vaccin oral inactivé est moins efficace chez les jeunes enfants.
- Les vaccins oraux atténués présentent un risque de retour à la virulence et ils sont moins efficaces chez les sujets malnutris.

L'utilisation de ces vaccins n'est donc pas possible dans les pays exposés au choléra.

Malgré cela, la recherche d'un vaccin contre le choléra se poursuit encore car, malgré toutes les recherches effectuées au cours des dernières décennies, aucun vaccin contre le choléra n'est de nos jours efficace et sans danger [22].

#### 4.1.2. Vaccin contre la fièvre typhoïde

##### 4.1.2.1. Description de la maladie

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont causées par des Salmonelles strictement adaptées à l'homme, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *C* et certaines souches de *Salmonella paratyphi B*.

La contamination se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par des matières fécales d'origine humaine.

Après une période d'incubation d'une à deux semaines, survient une fièvre continue accompagnée de maux de tête, d'anorexie, d'abattement (« tumphos », torpeur en grec), de douleurs abdominales avec diarrhée ou constipation.

La gravité de l'infection est en rapport avec le nombre de bactéries ingérées.

Dans les formes sévères, des complications peuvent survenir au niveau de l'intestin (perforation), du cœur ou de la vésicule.

La mortalité peut atteindre 10% en l'absence d'antibiothérapie, et tombe à 1% avec un traitement adéquat, bien qu'il y ait de plus en plus de souches résistantes aux antibiotiques [3, 24].

#### 4.1.2.2. Données historiques

L'essentiel des connaissances actuelles concernant cette maladie a été acquis entre 1829 et 1890.

En 1829, Pierre Louis décrit la fièvre typhoïde et établit un lien entre les symptômes et les lésions de l'intestin des ganglions et de la rate.

En 1839, Schoenlein différencie la fièvre typhoïde du typhus.

Bretonneau et Smith reconnaissent la nature contagieuse de la pathologie et l'immunité qu'elle confère.

En 1873, Budd démontre que les fécès sont la principale source de contamination de l'eau.

En 1880, Eberth découvre le microbe responsable de la maladie.

En 1884, Gaffky cultive et isole le bacille.

Wright et Smith inventent le test d'agglutination pour le diagnostic de la fièvre de Malte, principe ensuite adapté à la fièvre typhoïde.

En 1896, le premier vaccin contre la fièvre typhoïde est mis au point.

La paternité de ce vaccin a toujours été revendiquée par Almroth Wright et Richard Pfeiffer car leurs articles sur la vaccination prophylactique contre la fièvre typhoïde par germes activés furent publiés à la même période. De ce fait, ils partagèrent solidairement le mérite de la découverte du vaccin contre la typhoïde [3, 24].

#### 4.1.2.3. Le vaccin

Le vaccin est constitué par un mélange TAB (*Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi* A et B) et est obtenu à partir de cultures inactivées par la chaleur, le formol ou l'alcool [8].

Le vaccin de Wright fut expérimenté l'année suivante chez 2835 volontaires de l'armée des Indes et en dépit de nombreuses réactions locales et de fréquents effets graves qui furent très scrupuleusement évalués, le bénéfice de la vaccination fut jugé suffisamment important pour passer outre ces inconvénients [3].

L'efficacité du vaccin a souvent été discutée. On ne peut toutefois négliger les statistiques de l'armée française au cours de la première guerre mondiale qui compta 105 000 cas de typhoïde et 14 000 décès en 1914-1915, avant la mise au point du vaccin.

Avec la vaccination, associée à des mesures d'hygiène et de contrôle des eaux, on a recensé 12 000 cas en 1916, 1 660 en 1917 et seulement 665 en 1918.

Au cours de la seconde guerre mondiale, sur 5 millions de mobilisés, il n'y eut que 144 cas de typhoïde dont 5 ayant entraîné un décès [8].

Des doutes quant à l'efficacité de la vaccination étaient apparus dans les premières années de découverte, car il avait été observé que l'incidence de la fièvre typhoïde au cours des conflits avait régulièrement décliné grâce à l'application des conseils d'hygiène et ce, en dehors de toute vaccination. De plus, pendant la première guerre mondiale, de nombreuses petites épidémies ont continué à sévir parmi des troupes correctement vaccinées pendant la première ainsi que pendant la seconde guerre mondiale, mais durant cette deuxième période, les épidémies revêtaient cette fois un caractère dramatique car marquées par un fort pourcentage de formes atypiques et une mortalité impressionnante.

Entre 1960 et 1970, l'OMS a orchestré des essais contrôlés afin d'évaluer de manière définitive l'efficacité des vaccins anti-typhoïdiques tués. Il s'avéra qu'elle variait en fonction du mode d'inactivation des vaccins.

En effet, lorsque le vaccin était inactivé par de l'alcool et conservé dans le même produit, se révélait bien moins protecteur que s'il avait été inactivé par la chaleur et conservé dans du phénol. Par la suite, il a été démontré que l'inactivation par l'acétone était supérieure à l'inactivation par l'association chaleur-phénol.

Toutefois, la mauvaise tolérance de ces vaccins demeurait préoccupante et allait orienter la plupart des futurs travaux.

Les tests sérologiques indiquaient que seuls les anticorps dirigés contre l'antigène flagellaire « H » prélevés dans le sang des patients reflétaient l'efficacité protectrice des préparations vaccinales.

Par conséquent, de nombreux essais ont visé à préparer des fractions plus ou moins purifiées de cet antigène conférant ainsi un pouvoir protecteur.

Dès 1932, Félix et Pitt reconnurent l'antigène *vi*, un sucre entrant dans la constitution de la capsule bactérienne, comme étant un facteur de virulence et probablement d'immunité.

En 1954, Landy proposa d'utiliser cet antigène purifié dans un vaccin injectable par voie parentérale. Mais la technique de purification et d'extraction s'avéra dénaturante et la préparation n'apporta aucune protection.

Ce n'est qu'en 1972 que Wong et Feeley parvinrent à purifier l'antigène *vi* sans le dénaturer, et mirent au point le premier vaccin chimique contre la fièvre typhoïde [3].

## 4.2. Les vaccins sous-unités

### 4.2.1. Les anatoxines

Une forme particulière de vaccination fait appel aux toxines microbiennes.

Isolées et purifiées, elles sont transformées en anatoxines, au cours d'un processus qui conduit à la perte de leur toxicité tout en conservant leur pouvoir immunisant.

Deux pathologies sont concernées par ce mode de vaccination : la diphtérie et le tétanos [8].

#### 4.2.1.1. Vaccin contre la diphtérie

##### - Description de la maladie

La diphtérie est causée par plusieurs bactéries : *Corynebacterium diphtheriae* (principalement), *Corynebacterium ulcerans* et *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

La diphtérie est une maladie hautement contagieuse se transmettant par voie aérienne.

La maladie, causée par les toxines sécrétées par les bactéries, peut se manifester sous forme d'angine modérée peut aller jusqu'à l'angine diphtérique maligne. Dans les cas extrêmes, on observe une paralysie du système nerveux, du diaphragme ou de la gorge entraînant la mort par asphyxie.

La période d'incubation dure de deux à cinq jours et les patients restent contagieux pendant deux à trois semaines s'ils ne sont pas traités.

Les symptômes de cette maladie sont une pharyngite, de la fièvre, une tuméfaction au niveau du cou et des céphalées. Le plus caractéristique des symptômes se manifeste par l'apparition de « fausses membranes » blanchâtres au niveau des amygdales.

La maladie est mortelle pour 5 à 10% des patients traités et la proportion est beaucoup plus importante pour les patients non traités [3, 8, 30, 31, 32].

- Le vaccin

Décrite par Aretée de Cappadoce et Galien, la diphtérie fut étudiée en France à la Renaissance par Pierre Forest et Baillou.

Vers 1920, Pierre Bretonneau distingua la diphtérie des autres angines, puis Trousseau décrivit les paralysies diphtériques et la forme maligne de la maladie.

Le bacille responsable, observé par Klebs en 1883, est isolé, cultivé et étudié par Loeffler l'année suivante.

En 1888, Roux et Yersin montrèrent que l'infection du seul filtrat de culture entraînait la paralysie.

En 1894, Roux et ses collaborateurs mirent au point la sérothérapie et, en 1924, Ramon rend possible la vaccination par utilisation de l'anatoxine diphtérique [33].

En 1922, Park entreprit un programme de vaccination à grande échelle des enfants scolarisés de New-York grâce à un mélange de toxine et d'antitoxine diphtérique, technique qui s'avéra inutile.

En 1923, Gaston Ramon produisit une anatoxine diphtérique stable totalement dépourvue de toxicité, par action du formol sur la toxine pure suivie d'une incubation à 37°C pendant plusieurs semaines.

La France rendit ce vaccin obligatoire lors du service militaire en 1931, puis étendit cette obligation à toute la population en 1938 [3].

Vingt ans après le début de la vaccination, la maladie avait pratiquement disparu, mais une recrudescence est observée depuis le début des années 90 [8].

#### 4.2.1.2. Vaccin contre le tétanos

##### - Description de la maladie

Le tétanos est une infection aiguë due aux exotoxines produites par le bacille responsable de la maladie : *Clostridium tetani*. Cette bactérie est ubiquitaire et persiste dans les déjections animales sur le sol sous forme sporulée.

Le bacille pénètre dans l'organisme *via* une plaie cutanée mise en contact avec de la terre souillée [34].

Comme le bacille est un anaérobie strict, il se trouve que ce sont les blessures les plus banales ou les plus bénignes que le bacille affectionne : piqûre d'épine, blessure avec un clou rouillé... [8].

En condition d'aérobiose, le bacille sécrète des toxines qui, une fois disséminées dans la circulation générale, interfèrent avec les neurotransmetteurs. Après une incubation de quatre à vingt jours, elles entraînent une atteinte neuromusculaire avec courbatures, spasmes musculaires et convulsions [34].

Après trois à cinq jours, le premier symptôme (généralement le trismus) apparaît. S'en suivent des contractions cloniques généralisées se terminant par une paralysie respiratoire. Malgré les traitements les plus modernes, le tétanos encore entraîne la mort dans 30% des cas [8].

##### - Épidémiologie et vaccin

Le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire en France.

En 1945, il a été déclaré environ 1000 décès dus au tétanos, 171 en 1975, sur 369 cas et 9 en 2000 pour 29 cas. La figure 9 montre l'évolution de la morbidité et de la mortalité de la maladie de 1960 à nos jours [34].

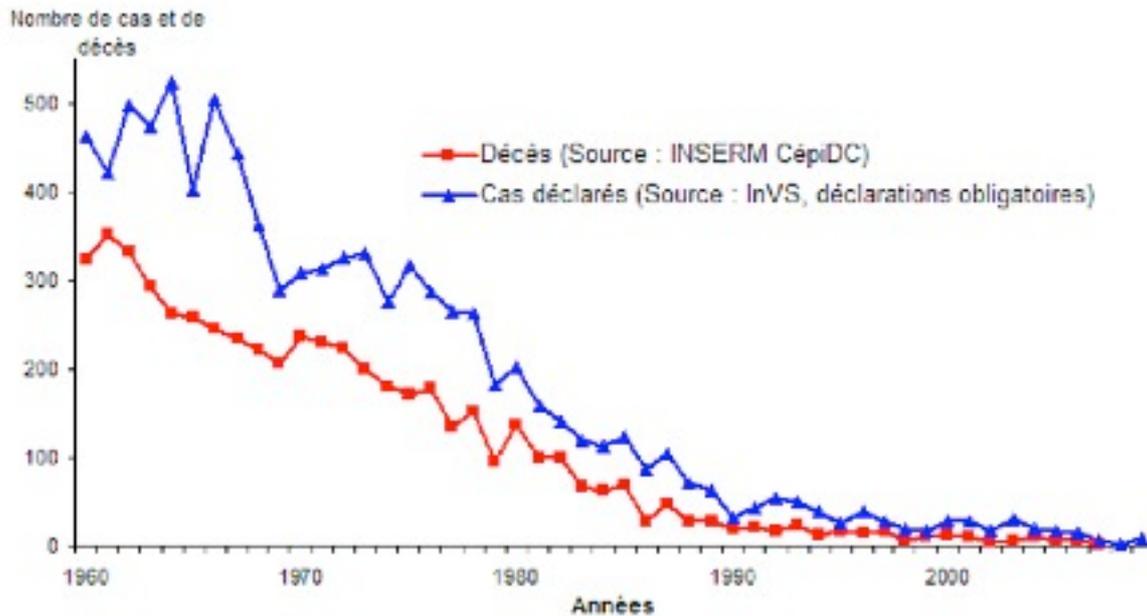


Figure 9 - Le tétanos en France de 1960 à 2009 : morbidité et mortalité (InVS)

En 1854, Sir James Young Simpson désigna la plaie comme cause première de la maladie. Sir Arthur Nicolaier identifia le germe responsable et ce n'est qu'en 1889 qu'il put être cultivé et purifié par Kitasato.

Le vaccin à base d'anatoxine fut inventé par Descombey en 1924, selon le même procédé d'obtention que l'anatoxine diphtérique.

Ces anatoxines ont prouvé leur efficacité et leur pouvoir immunisant, mais on s'est rapidement rendu compte qu'elles pouvaient aussi donner lieu à des effets secondaires. Ceux-ci étaient liés à l'incorporation de composés étrangers dans l'anatoxine lors de la réaction induite par le formol. Les dérivés formés n'étaient plus éliminés au cours des étapes de purification ultérieures. C'est pourquoi la préparation des anatoxines se fait désormais à partir de toxines déjà très purifiées.

Des millions de doses de vaccins stables ont depuis été produites, sans effets secondaires chez les nourrissons, les enfants et les adultes [8].

Bien que ce vaccin soit de nos jours un des plus sûrs, des plus efficaces et des plus inoffensifs, une dizaine de cas sont encore déclarés chaque année et concernent surtout les personnes âgées, car les rappels de vaccin, nécessaires tous les dix ans, ne sont pas toujours effectués [8, 34].

## 4.2.2. Le vaccin protéique : La coqueluche

### 4.2.2.1. Description de la maladie

Les premières descriptions de la coqueluche ont été faites au XVIème siècle avec l'épidémie de 1578 à Paris qui s'étendit ensuite à toute l'Europe.

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse due au bacille de Bordet-Gengou ou *Bordetella pertussis*, découverte en 1900 par Jules Bordet et Octave Gengou et isolée par ces mêmes personnes en 1906, après la mise au point du premier milieu de culture à base d'extrait de pommes de terre.

La maladie est largement répandue et sa gravité tient à ses complications (bronchopneumonie, complications neurologiques) et à son risque de mortalité, en particulier chez les nourrissons de moins de six mois chez lesquels elle constitue la maladie la plus meurtrière.

La coqueluche est transmise par voie aérienne directe, par le biais de gouttelettes respiratoires.

La maladie est extrêmement contagieuse dans sa phase catarrhale initiale, 90% des contacts familiaux non-immuns pouvant être contaminés. Les malades non traités peuvent être contagieux pendant au moins trois semaines, une fois que les quintes de toux caractéristiques se sont installées [8, 26, 27, 28, 29]

#### 4.2.2.1.1. Découverte du vaccin

Les premiers vaccins anti-coquelucheux ont été mis au point dès 1940 aux Etats-Unis, et, avant leur mise à disposition, la coqueluche faisait partie des maladies infantiles les plus courantes. La vaccination à grande échelle dans les années 1950 à 1960 a conduit à une réduction spectaculaire (>90%) de l'incidence de la maladie et de sa mortalité dans les pays industrialisés. L'OMS estime qu'en 2008, 687 000 décès dans le monde ont pu être évités grâce à la vaccination.

Ils étaient constitués de fractions purifiées extraites de surnageants de culture ou de lysats bactériens.

Mais ces vaccins ont été abandonnés car trop réactogènes, entraînant notamment de graves accidents comme la maladie du cri persistant ou des encéphalites mortelles, et n'apportant qu'une protection insuffisante ou étant trop difficiles à produire.

De nos jours, il existe deux types de vaccins anti-coquelucheux : les vaccins à germes entiers, préparés à partir de bactéries tuées, et les vaccins acellulaires, préparés à partir des constituants sélectionnés de la bactérie hautement purifiés.

En 1943, un vaccin à base de germes entiers inactivés par la chaleur et additionné de formol a été développé aux Etats-Unis. Les germes sont ensuite adsorbés sur hydrate d'alumine, ce qui augmente leur pouvoir antigénique.

Ce vaccin avait mauvaise réputation car déclenchait de rares mais graves accidents comme la maladie du cri persistant.

Un nouveau vaccin a alors été élaboré, en 1981 au Japon. Il est constitué de toxine ou hémagglutinine filamenteuse, mieux toléré mais conférant une immunité moindre (85% contre 95% pour les meilleurs vaccins entiers) [29].

Actuellement, une nouvelle épidémiologie de la coqueluche apparaît dans les pays où les nourrissons sont bien vaccinés. Du fait de la perte assez rapide de la protection vaccinale et faute de contact avec la bactérie qui circule beaucoup moins dans la population, les adultes jeunes et les adolescents peuvent développer une coqueluche. Ce sont eux qui contaminent les nourrissons très jeunes et non vaccinés, en général leur propre enfant, dans 76 à 83% des cas.

C'est pourquoi on recommande aux jeunes adultes ayant un projet parental et à leur entourage proche de se revacciner avant la naissance du bébé. La mère pourra être vaccinée à la naissance de son enfant, même en cas d'allaitement.

En France, seul le vaccin acellulaire est disponible sur le marché [27].

#### 4.2.3. Les vaccins polysaccharidiques

Dès 1968, des vaccins préparés à partir de fraction membranaire ou capsulaire polysaccharidique de bactéries se sont révélés très immunogènes chez l'adulte. Mais ces

vaccins sont inefficaces chez les enfants de moins de deux ans. C'est pourquoi ces protéines sont combinées à des protéines porteuses, ce qui les rend immunogènes chez les nourrissons.

Cinq vaccins polysaccharidiques sont actuellement disponibles en France :

- Le vaccin méningococcique A et C
- Le vaccin pneumococcique à 23 sérotypes
- Le vaccin typhoïdique Vi
- Le vaccin contre *Haemophilus influenzae*
- Le vaccin pneumococcique à 13 sérotypes conjugué [4].

## 5. Les cultures cellulaires

Les cultures cellulaires constituent la troisième révolution dans le domaine de la vaccinologie.

Leur développement a permis la fabrication en grande quantité de virus pour l'élaboration de vaccin.

En 1931, Ernest Goodpasture accomplit un bond en avant en réussissant à cultiver des virus dans des œufs de poule embryonnés. Cette technique permit de mettre au point, avant la seconde guerre mondiale, des vaccins contre la fièvre jaune et contre la grippe [20].

La multiplication des virus en laboratoire peut être obtenue selon 3 méthodes :

- Les cultures sur animaux : ces cultures ont été les premières utilisées à la suite des travaux de Pasteur sur la rage et n'ont plus que des indications limitées (étude sur la transmission des virus, vérification de l'innocuité et de l'efficacité d'un nouveau vaccin et préparation de vaccins contre la rage dans les pays en voie de développement).
- Les cultures sur œufs embryonnés : cette technique est actuellement utilisée pour les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et la rougeole.
- Les cultures cellulaires : Ces cultures sont effectuées dans des récipients en verre, des flacons en plastique prétraités et sur des billes microporteuses. Le milieu contient de l'eau, des sels minéraux, des acides aminés, des vitamines, des facteurs de croissance et des antibiotiques [35].

### 5.1. Cultures cellulaires et atténuation : principe.

Les virus ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte. Ils utilisent l'ATP, les ARN de transfert et les ribosomes de la cellule ainsi que toutes les molécules nécessaires à leur multiplication [35].

En 1949, John Enders, Thomas Weller et Frederick Robbins mirent au point les cultures cellulaires sur lesquelles ils réussirent à multiplier le virus de la poliomyélite [20].

### 5.1.1. Description de la méthode

Les cellules de primo-explantation, ou cellules embryonnaires sont placées à 37°C sous CO<sub>2</sub> et se divisent. Après cela, on introduit le virus. Mais cette culture sur cellules a ses limites : le nombre de divisions est restreint et il faut reprendre la culture au début après une dizaine de divisions cellulaires, ce qui limite la production des virus et des vaccins.

Un autre bond est réalisé en 1977 sous l'impulsion de Jonas Salk avec l'utilisation des lignées cellulaires continues pour la production du vaccin inactivé contre la poliomyélite. Une lignée cellulaire est composée de cellules immortelles ouvrant la porte à la culture continue de virus [20, 35].

L'atténuation des virus en apparence discontinue est en fait un processus continu dû à la sélection opérée par le milieu parmi les variants. Dans un milieu artificiel, les souches virulentes perdent leur avantage par rapport à d'autres souches qui se multiplient plus vite et n'ont pas nécessairement le même pouvoir pathogène chez l'homme [3].

### 5.1.2. Les différents types de cultures cellulaires

Trois types de cultures cellulaires sont utilisées :

- Les cultures primaires.
- Les cultures de cellules diploïdes
- Les cultures de cellules en lignée continue.

#### 5.1.2.1. Les cultures primaires

Les cellules sont issues directement du tissu d'origine. Les cellules adhèrent aux surfaces et se multiplient. Les cellules arrêtent de se multiplier une fois parvenues sur le bord de la boîte.

Les repiquages sont très limités et au bout de quelques passages, les cellules meurent.

Cette technique était utilisée par Enders en 1954 pour la préparation des vaccins antipoliomyélitiques, sachant que chaque culture nécessitait la mort d'un animal [35].

### 5.1.2.2. Les cellules diploïdes

Des lignées conservant les caractères de cellules normales et supportant une cinquantaine de passages ont été isolées de cellules primaires embryonnaires.

On a isolé des souches diploïdes animales ou humaines, telles que la lignée WI38 et la lignée MRC5. Les premiers passages sont congelés dans l'azote liquide où ils se conservent indéfiniment [35].

### 5.1.2.3. Les cellules en lignée continue.

Il arrive parfois que certaines cellules d'une culture se modifient et gagnent la propriété de pouvoir subir un nombre illimité de passages.

On distingue :

- des cellules VERO,
- des cellules tumorales (Hela et KB) [35].

Des contaminants commencèrent à être découverts dans les cultures « primaires » de cellules de rein de singe (= simian virus). Le SV40 était responsable de la transformation maligne des cellules humaines. Toutefois, avec les cellules provenant de fœtus humains issus de fœtus humains issus d'avortements volontaires, il n'y a plus d'agent contaminant.

L'introduction de souches diploïdes permit de cultiver différents virus et de mettre au point des vaccins contre la rage, la poliomyélite et plus tard l'hépatite A [3].

## 5.2. Exemples de vaccins obtenus par cultures sur œufs de poule embryonnés.

### 5.2.1. Le vaccin contre la fièvre jaune

#### 5.2.1.1. Description de la maladie

La fièvre jaune est une maladie hémorragique virale qui fut décrite pour la première fois au milieu du XIIème siècle au Yucatan. Cette pathologie est due à un arbovirus, le virus

amaril, isolé en 1927. C'est un médecin cubain, J.C Finlay, qui émit la première théorie réellement sérieuse sur la transmission de la fièvre jaune par les moustiques.

Ce virus est transmis de l'homme à l'homme par un moustique du genre *Aedes* en Afrique et *Hemogogus* en Amérique [36].

La fièvre jaune était appelée autrefois « vomito negro » (vomi noir) en Amérique latine à cause des hémorragies digestives engendrées par la maladie.

L'adjectif jaune se réfère à un des symptômes de la maladie, la jaunisse. Les autres signes la caractérisant sont un syndrome pseudo-grippal avec une forte fièvre, des maux de tête, des douleurs articulaires, des vomissements et des affections rénales, ainsi que des hémorragies internes.

De grandes épidémies affectèrent l'Amérique tropicale aux XVIIème, XVIIIème et XIXème siècles et en firent la maladie la plus redoutée des Amériques [20].

De nos jours, la maladie sévit dans les régions inter-tropicales d'Amérique et d'Afrique. Cette dernière est toutefois de loin le continent le plus touché avec 95% des cas annuels recensés [36].

#### 5.2.1.2. Les vaccins

Deux vaccins vivants atténués anti-amarils furent développés dans les années 1930. En 1932, Max Theiler et Jean Laigret mirent au point le vaccin neurotrope français, obtenu par passage du virus humain sur cerveau de souris et administrable par scarification. Il permit de faire disparaître la fièvre jaune en Afrique francophone. Toutefois la fréquence élevée de réactions encéphalitiques chez les enfants entraîna l'arrêt de son utilisation dans cette population en 1961 et l'arrêt de commercialisation en 1980.

En 1937, un deuxième vaccin préparé sur œufs de poule embryonnés est mis au point à l'institut Rockefeller : il s'agit de la souche 17D. L'amélioration progressive de son efficacité et de son innocuité en fait un des meilleurs vaccins viraux actuels. La dernière modification apportée est la thermostabilité car il avait l'inconvénient de s'inactiver à la chaleur.

De nos jours, le vaccin est la mesure préventive la plus importante qui existe contre la fièvre jaune [20].

## 5.2.2. Le vaccin contre la grippe

### 5.2.2.1. Description de la maladie

La grippe est connue depuis l'Antiquité. Au XIV<sup>e</sup> siècle, à Florence, elle fut alors nommée influenza. Plus tard, elle reçut plusieurs noms populaires : horion, tac, follette, coqueluche, ou encore coquette.

Le mot grippe s'imposa enfin. La racine de ce mot est gothique. Il signifie « saisir brusquement ».

La grippe est une maladie causée par un virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae isolé en 1933 par l'équipe de Patrick Laidlaw.

Il existe en fait trois virus distincts : les *Myxovirus influenzae* A, B et C.

Ce sont les protéines de surface, à savoir les neuraminidase et hémagglutinine, qui sont identifiées par le système immunitaire. Ce sont également ces protéines qui subissent les mutations permettant au virus d'échapper au système immunitaire.

La grippe peut sévir sur un mode épidémique ou pandémique. Les gripes épidémiques surviennent tous les ans en hiver alors que les gripes pandémiques, plus meurtrières, sont susceptibles de survenir plusieurs fois par siècle lors de l'émergence de souches virales à la fois nouvelles mais également contagieuses.

La grippe se traduit par un ensemble de symptômes non spécifiques associant fièvre, céphalées, toux, pharyngite, myalgie, asthénie et anorexie.

La grippe est responsable d'une morbidité élevée et cause de 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde, dont 1000 morts en moyenne par an en France. Le coût sanitaire et social annuel de la grippe est considérable, d'où l'intérêt de vacciner les populations les plus sensibles [20, 37].

### 5.2.2.2. Histoire et vaccin

Les symptômes de la grippe humaine ont été décrits pour la première fois par Hippocrate, il y a 2400 ans. Les données historiques concernant la grippe sont difficiles à interpréter car le syndrome grippal est rencontré lors d'autres maladies épidémiques.

La pandémie la plus meurtrière a été la grippe espagnole qui sévit entre 1918 et 1919. Des estimations récentes font état de 50 à 100 millions de morts dans le monde, ce qui constitue la plus grave catastrophe sanitaire de tous les temps, au même titre que la peste noire de 1347-1350.

La première étape significative vers la prévention de la grippe fut le développement, en 1944, d'un vaccin à base de virus grippal tué découvert par Thomas Francis Jr. Ce vaccin se basait sur les travaux fondamentaux de Franck Macfarlane Burnet qui démontra que le virus perdait sa virulence lorsqu'il était cultivé dans des œufs de poule embryonnés [3].

Le virus vaccinal est injecté dans des milliers d'œufs qui sont alors mis à incuber, pendant deux ou trois jours durant lesquels le virus se multiplie. Le virus, présent dans le blanc d'œuf, est ensuite récolté, tué et ses protéines externes sont purifiées. Ce sont ces protéines qui constituent les antigènes du vaccin [38].

En 1945, l'expérimentation d'un vaccin trivalent dans l'armée américaine a permis de réduire le taux de morbidité lors des épidémies de grippe. Mais l'échec quasi-total des vaccins pendant l'année 1947 a démontré que la grippe n'était pas maîtrisée. On sait aujourd'hui que cet échec était dû à la variation antigénique engendrée par des mutations ponctuelles du virus.

Les premiers vaccins ont acquis la réputation de susciter des réactions locales et systémiques en raison de la charge antigénique des vaccins polyvalents et de la médiocre standardisation de leur production. Ces problèmes ont été résolus progressivement grâce à l'amélioration des méthodes de production du virus et du fractionnement de la membrane lipidique du virus. Ces derniers vaccins dominent actuellement sur le marché [3].

### 5.3. Exemples de vaccins obtenus par cultures cellulaires.

#### 5.3.1. Le vaccin contre la poliomyélite

##### 5.3.1.1. Description de la maladie

Son nom vient de deux mots grecs : polios « gris » et myelos « moelle ».

La poliomyélite est une maladie transmissible aiguë de l'homme provoquée par trois sérotypes de poliovirus (1, 2 et 3) n'entraînant pas d'immunité croisée. Cette maladie touche les motoneurones de la substance grise de la corne antérieure de la moelle osseuse. Elle peut entraîner en quelques heures des paralysies irréversibles, mais l'atteinte du système nerveux ne survient que dans 1% des cas d'infection.

Sa transmission est oro-fécale (le virus est présent dans le pharynx et surtout dans les selles) par des aliments et eaux souillés.

Avant les vaccins, cette maladie était un des plus terribles fléaux de l'enfance.

Dans la grande majorité des cas, l'infection est bénigne ou asymptomatique, en général non décelable cliniquement.

La maladie commence à se manifester par des symptômes de type grippal : fièvre, fatigue, céphalées pouvant s'accompagner de vomissements, raideur de la nuque et douleurs dans les membres. Une paralysie irréversible survient dans un cas sur 200 infections. Entre 5 et 10% des patients paralysés meurent lorsque leurs muscles respiratoires sont paralysés [39, 40].

#### 5.3.1.2. Les vaccins

À l'heure actuelle, il existe deux types de vaccins :

- Un vaccin poliomyélitique inactivé injectable développé par Jonas Salk et qui contient les trois sérotypes de virus.
- Un vaccin poliomyélitique oral constitué des trois sérotypes viraux atténués à la suite de mutations et développé par Albert Sabin [40].

- o Le vaccin injectable

Ce vaccin fut développé par Jonas Salk en 1954. La méthode de culture par Enders, Weller et Robbins avait permis de faire un grand bond en avant pour la culture du virus. Salk inventa alors une méthode de culture de tissu rénal de singe dans des tubes soumis à une agitation permanente pour obtenir du virus à titre élevé. Les virus étaient récoltés, filtrés et étaient alors prêts à subir l'inactivation par la formaline à 37°C. Pierre Lépine développa également son vaccin qu'il inactiva grâce au formol et la bêta-propiolactone.

Afin de le cultiver à grande échelle, on mit au point un milieu complètement synthétique pour les cellules qui servaient à cultiver le poliovirus [3].

- Le vaccin oral

Le vaccin oral est composé des trois souches de virus atténuées. Ce vaccin fut développé en 1957 par Albert Sabin.

- Comparaison des deux vaccins

Le vaccin inactivé peut conférer l'immunité dite humorale si des doses suffisantes sont administrées. Il peut donc être injecté aux enfants. Son inconvénient est son faible pouvoir immunisant nécessitant la répétition des injections, ce qui engendre des dépenses supplémentaires. De plus ce vaccin ne confère pas d'immunité au niveau intestinal, donc quand le sujet est exposé au virus sauvage, il s'infecte sans être malade et devient un réservoir pour autrui.

Le vaccin oral a l'avantage de procurer, en plus des anticorps spécifiques, une résistance intestinale solide et prolongée et est meilleur marché. Toutefois, le risque de poliomyélite paralysante associée au vaccin oral est infime mais réel.

Le vaccin oral a été intégré dans les programmes de vaccination des enfants dans le monde entier. Mais quand il est administré tôt aux nourrissons, le vaccin oral n'est pas complètement efficace pour toute la durée de la vie.

La combinaison des vaccins a donc des avantages substantiels. Elle fournit une protection immédiate au cours de la période critique des premières semaines ou des premiers mois de la vie, ainsi qu'une protection de longue durée humorale et intestinale [3].

### 5.3.2. Le vaccin contre la rubéole

#### 5.3.2.1. Description de la maladie

La rubéole est une maladie des voies respiratoires supérieures au cours de laquelle le virus se multiplie dans le nasopharynx puis dans les ganglions d'où il gagne le sang. Après une incubation de quatorze à vingt et un jours, se produit un court épisode fébrile suivi d'une éruption maculo-papuleuse sur le visage s'étendant ensuite à tout le corps et disparaissant rapidement.

Des complications peuvent alors survenir : arthrite, encéphalite et purpura. Une quatrième complication fut découverte par Norman McAllister Gregg : l'atteinte fœtale.

Le fœtus peut être contaminé lors d'une primo-infection maternelle dans les dix premières semaines de grossesse.

La rubéole congénitale est une atteinte de l'embryon par le virus qui entraîne des malformations multiples touchant l'œil (cataracte), mais aussi l'oreille interne (surdité), le cœur et, dans la grande forme disséminée, pratiquement tous les organes y compris le cerveau [3].

#### 5.3.2.2. Culture du virus et mise au point du vaccin.

Des chercheurs tentèrent alors de cultiver le virus responsable, mais ni l'inoculation à l'animal, ni la culture sur milieu cellulaire ne donnèrent de résultats, car ils n'avaient pas les moyens de mettre en évidence l'effet cytopathogène engendré par les virus.

C'est en 1961 que deux laboratoires réussirent à cultiver le virus.

Le premier était dirigé par Tom Weller qui réussit à détecter un effet pathologique de la rubéole sur les cellules amniotiques incubées avec les prélèvements de gorge pendant de longues périodes. Cette méthode trop laborieuse ne fut pas utilisée.

Le second laboratoire, dirigé par Edward Buescher, entreprit d'isoler le virus en inoculant les prélèvements de gorge aux cultures cellulaires avec addition de cellules de rein de singe. Ils y mirent un agent cytopathogène *echovirus* type 11 dont les effets furent inhibés par la sécrétion d'interférons par le virus de la rubéole, démontrant ainsi de manière indirecte la présence de ce dernier.

Pour la mise au point du vaccin, Paul Parkman a réussi à cultiver le virus de la rubéole en le passant sur cellules de rein de singe.

Après 77 passages, les manifestations des marqueurs *in vitro* suggèrent une atténuation suffisante pour tenter l'essai sur l'homme. L'équipe de Paul Parkman nomma cette souche HPV-77 et la distribua à deux laboratoires qui élaborèrent leurs vaccins après adaptation sur embryon de canard ou cellules de rein de chien. Ces vaccins donnèrent de bons résultats chez l'homme.

Parallèlement, en 1962-1963, Stanley Plotkin isola le virus du tissu fœtal sur cellules de rein de singe mais préféra l'atténuation en utilisant des cellules diploïdes humaines. Cette atténuation fut obtenue par passage exclusif sur cellules humaines avec adaptation au froid et la souche résultante fut nommée RA 27/3.

Il s'avéra par la suite que la RA 27/3 était plus immunisante que les souches américaines et que les vaccins élaborés à partir de ces dernières entraînaient un nombre élevé de réactions secondaires.

C'est pourquoi ces souches furent abandonnées en 1978, au profit de la RA 27/3. Les vaccins développés à partir de cette souche restent aujourd'hui les seuls utilisés contre la rubéole dans le monde [3].

## 6. Le génie génétique.

La quatrième révolution en matière de vaccinologie est basée sur les techniques de biologie moléculaire.

### 6.1. Principe

La stratégie de développement des vaccins dérivant de la biologie moléculaire la plus connue consiste à produire des protéines microbiennes en insérant leurs gènes dans des *Escherischia coli*, des levures ou des cellules animales en culture. Le vaccin le plus connu utilisant ces techniques est le vaccin contre l'hépatite B.

Une autre méthode basée sur la biologie moléculaire consiste à utiliser des particules inaptes à la réplication (ou pseudoparticules) pour la production du vaccin contre les papillomavirus par exemple. La production d'une protéine structurale unique de ces virus en culture cellulaire induit la formation spontanée de pseudoparticules ne contenant pas d'ADN viral, et qui ne peuvent donc pas se répliquer [5].

### 6.2. Exemple de vaccin : le vaccin contre l'Hépatite B

Dès 1972, il est apparu que les sérums des sujets ayant guéri d'une hépatite B contenaient des anticorps dirigés contre des antigènes HBs et que ces mêmes sérums conféraient une immunité protectrice vis-à-vis d'une contamination par le virus de l'hépatite B, orientant tout de suite la recherche vers la mise au point d'un vaccin. Toutefois, beaucoup doutaient quant à la faisabilité d'un tel vaccin dans la mesure où le virus n'était pas cultivable (et ne l'est toujours pas de nos jours).

Cependant, l'équipe de Philippe Maupas développa un premier vaccin en 1976, mis au point par purification de l'antigène HBs venant de sérums et de plasmas de patients porteurs chroniques. La technique employée pour cela fut la chromatographie d'affinité suivie d'une purification par le formol.

Une première étude effectuée sur 96 personnes confirma l'innocuité et l'immunogénicité de ce vaccin, avec 82% de répondeurs.

Mais dès les années 80 et la découverte du SIDA, tous les produits dérivés du sang devinrent suspects, ce qui accéléra la mise au point du premier vaccin issu du génie génétique par l'équipe de Pierre Tollais.

L'antigène HBs était produit sur cellules de mammifères (ovaire de hamster CHO) ou sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et depuis 1986, ces vaccins remplacent celui de Maupas.

Dans les années qui suivirent, de nombreuses difficultés furent rencontrées pour atteindre un taux de couverture satisfaisant, soit supérieur à 90%.

Le plus grand problème a été rencontré lors de la médiatisation des effets indésirables. En 1994, le vaccin a été accusé d'engendrer des atteintes démyélinisantes centrales, à type de sclérose en plaque, et en 1997, l'hydroxyde d'aluminium d'entraîner des myofasciites à macrophage. De plus, en 1999 s'est présenté le problème du thiomersal.

Tous ces problèmes conjugués ont entraîné la chute progressive du nombre de personnes vaccinées [5].

## 7. LA LUTTE ANTI-VACCINATION

### 7.1. Une diminution de la confiance du public en la vaccination

Depuis le début, les vaccins ont toujours été source de polémique.

Les contraintes et risques inhérents à la vaccination sont mieux acceptés lorsque la crainte des maladies infectieuses est grande, et lorsque la menace s'estompe, ils deviennent de moins en moins tolérés.

De nos jours, l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le grand public est totalement biaisée, dans la mesure où les jeunes parents des pays industrialisés n'ont jamais été confrontés à un seul cas de la plupart des maladies contre lesquelles ils font vacciner leurs enfants.

La conséquence à tout ceci est que certains ne font plus du tout vacciner leurs enfants car ils estiment le risque de contracter ces maladies nul.

De plus, le rôle des médias est très important car, lorsqu'une information alarmiste concernant un vaccin est annoncée, une sorte de principe de précaution mal compris incite à se dire que puisqu'il y a un doute, mieux vaut s'abstenir de se faire vacciner.

Ces affirmations apparaissent d'autant plus fondées que, lorsque l'information arrive, elle occupe les médias pendant quelques jours, mais met des mois, voire des années, à être réfutée par le biais d'une enquête épidémiologique.

C'est dans ce contexte que diverses polémiques se sont développées, notamment en France et en Grande-Bretagne.

En France, à la suite d'observations de cas de sclérose en plaques chez des personnes récemment vaccinées contre l'hépatite B, le vaccin a été accusé de provoquer cette maladie dégénérative. Toutefois, aucune étude de pharmacovigilance ni aucun travail épidémiologique entrepris après cette accusation n'ont montré une augmentation des cas de sclérose en plaques post-vaccination.

De même, en Grande-Bretagne est née une rumeur selon laquelle le vaccin ROR provoquerait des cas d'autisme. Les études menées ont démontré qu'il n'en était rien, et l'auteur s'est désavoué en 2007. L'article a été supprimé en 2010.

D'autres rumeurs affirmaient que le vaccin oral contre la poliomyélite était responsable de l'épidémie de SIDA. Des chercheurs ont alors démontré que cette épidémie sévissait plusieurs décennies avant l'utilisation de ce vaccin.

Bien que les procédures de fabrication et de contrôle actuels rendent les accidents vaccinaux hautement improbables, voire impossibles lorsque les vaccins sont produits par génie génétique, le report de ces accidents vaccinaux supposés ou avérés amènent les gens à rejeter la vaccination voire même à lutter contre elle.

La conséquence principale de cette méfiance est la diminution de la couverture vaccinale de plusieurs maladies [20, 41].

## 7.2. La lutte contre la vaccination.

Il faut savoir que pour être efficace, la vaccination doit atteindre un seuil minimal d'immunisation de 80% de la population générale et, pour cela, la tendance est à réclamer le concours de la contrainte publique.

Le paradoxe de la vaccination est qu'il s'agit d'un acte intrusif, intervention médicale proposée, si ce n'est imposée à l'individu en bonne santé au nom de la collectivité. La loi française reconnaît « l'intangibilité corporelle de chaque personne » à laquelle on ne peut déroger « que par nécessité thérapeutique pour la personne et avec son consentement préalable [...] aucun acte médical ne peut être pratiqué sans le consentement du patient »

C'est à ce caractère obligatoire que s'en prennent les opposants à la vaccination. Ils jugent la persistance d'obligations vaccinales attentatoire aux libertés individuelles. Leur mot d'ordre résumant leur position est « Nous ne sommes pas systématiquement contre les vaccinations mais contre les vaccinations systématiques [3]. »

Cependant, les associations anti-vaccinales ne sont aucunement aptes à juger du bien-fondé de la vaccination, qui doit évaluer les risques individuels par rapport aux bénéfices collectifs [41].

La France est l'un des pays développés où les mouvements anti-vaccinaux sont les mieux organisés.

Ils ne sont pas récents puisque Voltaire s'indignait déjà au XVIIIème siècle que nous soyons « d'étranges gens » rejetant les bienfaits de la variolisation [20].

En France, la principale association de lutte contre les vaccinations est la ligue nationale pour la liberté des vaccinations. Cette dernière se réfère à une tradition qui remonte à la fin du XIXème siècle : la ligue universelle des anti-vaccinateurs [3].

La ligue nationale pour la liberté des vaccinations a été fondée en 1954, par la fusion d'associations françaises plus anciennes.

Après un déclin dans les années 1960, la ligue connaît un renouveau dans les années 1970, en liaison avec la montée du consumérisme, de l'écologie et de la contestation de la société. Son déclin la décennie suivante ne l'empêche pas de garder une place dans le paysage de notre pays. Une scission en 1993 donne naissance à l'association Liberté Information Santé qui reproche à la ligue son manque de combativité [20].

Cette opposition est traditionnellement inspirée par deux courants :

- Un courant religieux intégriste qui accuse les vaccinations de vouloir s'opposer de façon sacrilège aux desseins de Dieu et de la Providence. Toutes les religions ont suscité des courants anti-vaccinalistes.
- Un courant philosophique libertaire qui se veut éclairé et qui évoque les arguments suivants :
  - o Le respect de la nature
  - o Le refus de reconnaître toute efficacité aux vaccinations
  - o L'affirmation de risques importants d'accidents
  - o Le refus du pouvoir médical.

L'opposition dans notre pays est un phénomène essentiellement laïque.

Le dialogue est difficile avec les anti-vaccinalistes. Il perd rapidement toute objectivité pour devenir exclusivement passionnel et conflictuel. Les opposants se recrutent tout particulièrement parmi certains milieux intellectuels (enseignants, journalistes) qui se disent progressistes et scientifiques.

Les anti-vaccinalistes ont une revendication identitaire et se voient comme des non-conformistes allant à contre-courant, faisant constamment l'effort de comprendre, de s'informer, de prendre en charge leur propre santé, comme des hommes libres.

L'obligation vaccinale est ressentie comme une tentative de contrôle sur le corps de la part du pouvoir et l'incrimination des vaccinations comme source de profits illicites est un autre leitmotiv de la ligue [3].

A propos du pouvoir que les adhérents de ces ligues peuvent avoir sur les populations, le rapport de l'INSERM ([42]) soulignait que « même si les individus hostiles à la vaccination sont extrêmement minoritaires dans le pays, leurs arguments peuvent influencer partiellement d'autres parents lorsqu'il s'agit de vaccinations contre les maladies perçues peu dangereuses, n'apportant donc que des bénéfices médiocres. Et rien n'interdit de penser que cette influence ne puisse s'amplifier en s'appuyant, après le « sang contaminé » et les « vaches folles » sur la méfiance croissante d'une partie de la population vis-à-vis des institutions officielles comme l'affaire récente de la vaccination contre l'hépatite B semblerait le montrer ».

Dans les pages internet, les discours s'appuient sur des arguments qualifiés scientifiques, qui ne sont en fait que des éléments ponctuels tirés de leur contexte.

Leur remarque majeure est que les publications scientifiques concernant les vaccinations sont contrôlées à la fois par les gouvernements ainsi que par les firmes pharmaceutiques qui ont intérêt à vendre des vaccins, et à ce titre ne sont pas fiables et sous-estiment délibérément les effets secondaires des vaccinations. Elles citent des maladies qui seraient en recrudescence depuis que les vaccinations sont obligatoires et elles considèrent que les effets secondaires liés aux maladies à prévention vaccinale sont exceptionnels dans les pays occidentaux et en tout cas, bien inférieurs aux risques de la vaccination [41].

Cette méfiance s'étend aux médecins car «s'ils vaccinent c'est qu'ils y trouvent leur intérêt» [3].

Pour obtenir une couverture vaccinale correcte, les méthodes coercitives se sont révélées efficaces, mais elles excluent toute participation active de la part des intéressés [4].

La réussite de la vaccination qu'elle soit obligatoire ou recommandée repose sur une double confiance : confiance dans l'innocuité d'un vaccin dont un médecin, l'Etat ou une organisation se porte garant, mais confiance aussi dans la nécessité de la vaccination [20].

Si l'on souhaite obtenir leur adhésion, il est nécessaire d'intensifier l'information et l'éducation pour la santé. Le rôle des professionnels de santé est essentiel et ce sont ces personnes qu'il faut informer et motiver en premier.

Des enquêtes ont montré que l'influence des médecins reste prépondérante dans l'application des vaccinations et que certaines abstentions vaccinales relèvent plus de la non-motivation de certains médecins que de l'opposition des familles [4].

La question de l'obligation vaccinale nécessite une réflexion globale qui ne peut être uniquement médicale. L'analyse juridico-éthique amène à envisager deux évolutions importantes :

- la refonte du système juridique de la vaccination
- la mise en place d'une véritable stratégie de communication.

Depuis le début des années 2000, un certain nombre de textes juridiques vont dans le sens d'un assouplissement de la stratégie étatique française [41].

**Vaccination et santé  
publique**

# 1. Mise en place d'une politique de santé publique

La vaccination constitue une des interventions de santé publique les plus efficaces et est la seule mise en œuvre à l'échelle mondiale et opérationnelle dans tous les pays.

La couverture vaccinale mondiale dépasse 80% pour certaines maladies, permettant d'envisager l'éradication de certaines pathologies. La seule maladie ayant disparu à ce jour est la variole dont l'élimination a été certifiée par l'OMS en 1980.

Lors de l'élaboration d'une politique de santé publique en matière de vaccination, il faut faire appel à plusieurs disciplines, dont l'immunologie, l'épidémiologie, la sociologie et l'économie.

La mise en place d'un programme de vaccination nécessite trois étapes, qui sont :

- La mise au point de vaccins sûrs
- La définition d'une stratégie vaccinale appropriée
- Sa mise en œuvre et son suivi, permettant son éventuelle révision.

D'un point de vue administratif, les vaccins sont soumis comme tout médicament à une procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), permettant d'en garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité.

L'autorisation de l'AMM permet au producteur de commercialiser le vaccin, mais elle ne donne aucune indication sur l'intérêt du produit comme outil d'une stratégie de santé publique dans le cadre d'une politique de prévention des maladies infectieuses [5].

## 1.1. Évaluer l'intégration d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal.

Pour évaluer l'intérêt d'introduire un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal, il faut prendre en compte plusieurs paramètres :

- l'épidémiologie de la maladie. Il faut évaluer ses risques en termes de morbidité, mortalité et de séquelles graves ainsi qu'identifier les populations à risque,

- l'efficacité du vaccin,
- les profils de tolérance du vaccin,
- les risques de modification négative de l'épidémiologie de la maladie induit par la vaccination (ils peuvent survenir en cas de couverture vaccinale insuffisante, d'une stratégie vaccinale inadaptée ou d'une couverture limitée à certains sérotypes),
- le coût anticipé du vaccin,
- la faisabilité de l'intégration du vaccin,
- la perception sociale de la maladie,
- les objectifs de maîtrise de la maladie par la vaccination [5].

## 1.2. Les modalités d'intégration d'un nouveau vaccin dans la politique vaccinale

En France, l'intégration d'un vaccin au calendrier vaccinal dépend de plusieurs instances :

- le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), dont l'expertise en matière de vaccination repose en grande partie sur le Comité Technique des Vaccinations (CTV),
- le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), qui résulte de la fusion du CSHPF et du Haut Comité de Santé Publique,
- la commission de transparence,
- le Comité technique des produits de santé,
- la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

Le CSHPF-HCSP a pour mission de :

- suivre les évolutions et les perspectives nouvelles en matière de vaccin,
- élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et des rapports bénéfice-risque et coût-efficacité,
- proposer des adaptations en matière de recommandation et d'obligation vaccinales, ainsi que la mise à jour du calendrier vaccinal.

L'élaboration de la politique vaccinale tient compte des avancées techniques dans le domaine, de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France et dans les pays étrangers, des recommandations internationales, de l'évaluation du rapport bénéfice-risque des vaccins et enfin de l'organisation du système de soins et de prévention.

Pour effectuer ses missions, le CSHPF-HCSP s'appuie sur plusieurs disciplines (Infectiologie, pédiatrie, immunologie, microbiologie, épidémiologie, santé publique, pharmacologie...) et travaille de façon très rapprochée avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), ainsi qu'avec les centres internationaux de référence pour les maladies transmissibles.

Après étude du dossier, le CSHPF-HCSP rend un avis recommandant le positionnement du nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal français.

La Commission de Transparence est une commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé, composée d'experts médicaux et scientifiques, dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires demandent l'inscription à la liste des spécialités remboursables. Elle donne un avis sur :

- la prise en charge par la Sécurité Sociale en évaluant le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du SMR (ASMR),
- le conditionnement du médicament,
- le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues.

Le Comité économique des produits de santé est une instance interministérielle consultative qui propose aux ministres les prix des vaccins remboursables en ville sur la base de l'avis de la commission de transparence.

Par la suite, deux procédures conjointes et complémentaires conduisent à l'éventuel remboursement du vaccin par l'Assurance Maladie.

Une première procédure se base sur la liste fixée par l'arrêté du 10 avril 1995 qui détermine les vaccinations prises en charge par l'Assurance Maladie dans le cadre de certaines affections. Cette prise en charge se fait dans le cadre des recommandations formulées par le CSHPF-HCSP sur la base de l'avis du CTV. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la CNAMTS.

Une deuxième procédure permet l'inscription du vaccin sur la liste des spécialités remboursables après avis de la commission de transparence, par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé.

Le prix du vaccin est fixé par convention entre le comité économique de santé et l'entreprise ou, à défaut, par arrêté des ministres de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

Toutefois, de nos jours, les autorités de santé sont de plus en plus réticentes à intégrer de nouveaux produits dans le calendrier vaccinal du fait de la sensibilité croissante des patients vis-à-vis des effets secondaires des vaccins.

Parmi les réticences les plus souvent avancées par les parents, figure le nombre croissant d'injections proposées aux nourrissons. Si les immunologistes s'accordent à penser qu'il n'y a aucun danger de surcharge du système immunitaire lié à l'addition d'antigènes vaccinaux, l'augmentation du nombre d'injections se heurte à l'acceptabilité du corps médical et des familles.

En effet, si on respecte le calendrier vaccinal, un enfant en mode de garde collectif reçoit 14 injections entre la naissance et l'âge de 24 mois. De plus, les possibilités de contournement par les combinaisons vaccinales sont limitées. En effet, cela est attesté par la diminution de l'immunogénicité des valences *Haemophilus influenzae* ou hépatite B lorsqu'elles sont combinées au sein de préparations hexavalentes [5].

### 1.3. Le suivi d'une politique vaccinale.

Après la mise en place d'une telle politique, il faut pouvoir évaluer la couverture vaccinale ainsi que son efficacité.

La mesure de la couverture vaccinale est étroitement liée au système de santé. Celle-ci est plus facile dans les pays où les vaccinations sont délivrées par les structures de l'Etat.

En France, la couverture vaccinale repose sur l'exploitation des certificats de santé du 24<sup>e</sup> mois rempli par le médecin traitant à l'occasion de l'examen systématique obligatoire à deux ans.

En ce qui concerne la mesure de l'efficacité vaccinale, elle est calculée comme le pourcentage de réduction de l'incidence de la maladie chez les sujets vaccinés par rapport à l'incidence de la maladie chez les sujets non vaccinés, soumis au même risque de maladie.

Il faut également surveiller les effets secondaires, dont la base a été fournie par les essais cliniques réalisés au préalable. Cette surveillance est indispensable dans une optique d'alerte permettant d'identifier un lot sur lequel il adviendrait un problème. En France, cette

surveillance relève de la pharmacovigilance et repose sur l'obligation légale faite aux professionnels de santé autorisés à vacciner de déclarer tout effet indésirable. Toutefois, il est extrêmement difficile sur un plan individuel de distinguer une réaction post-vaccinale et une coïncidence. De plus, les réactions sont considérées comme post-vaccinales si elle surviennent dans la semaine suivant la vaccination. Au delà de ce délai, on ne peut plus faire de rapprochement entre la réaction et le vaccin.

La surveillance épidémiologique constitue le principal outil d'évaluation de la mise en œuvre d'une politique vaccinale. Elle compare l'incidence de la maladie avant la vaccination et au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture permettant de mesurer l'impact de la vaccination. Selon Chen, la dynamique d'un programme de vaccination est la résultante de plusieurs paramètres qui interagissent entre eux : l'incidence de la maladie, la couverture vaccinale, et la fréquence des effets secondaires. Cette dynamique est représentée dans la figure suivante [5].

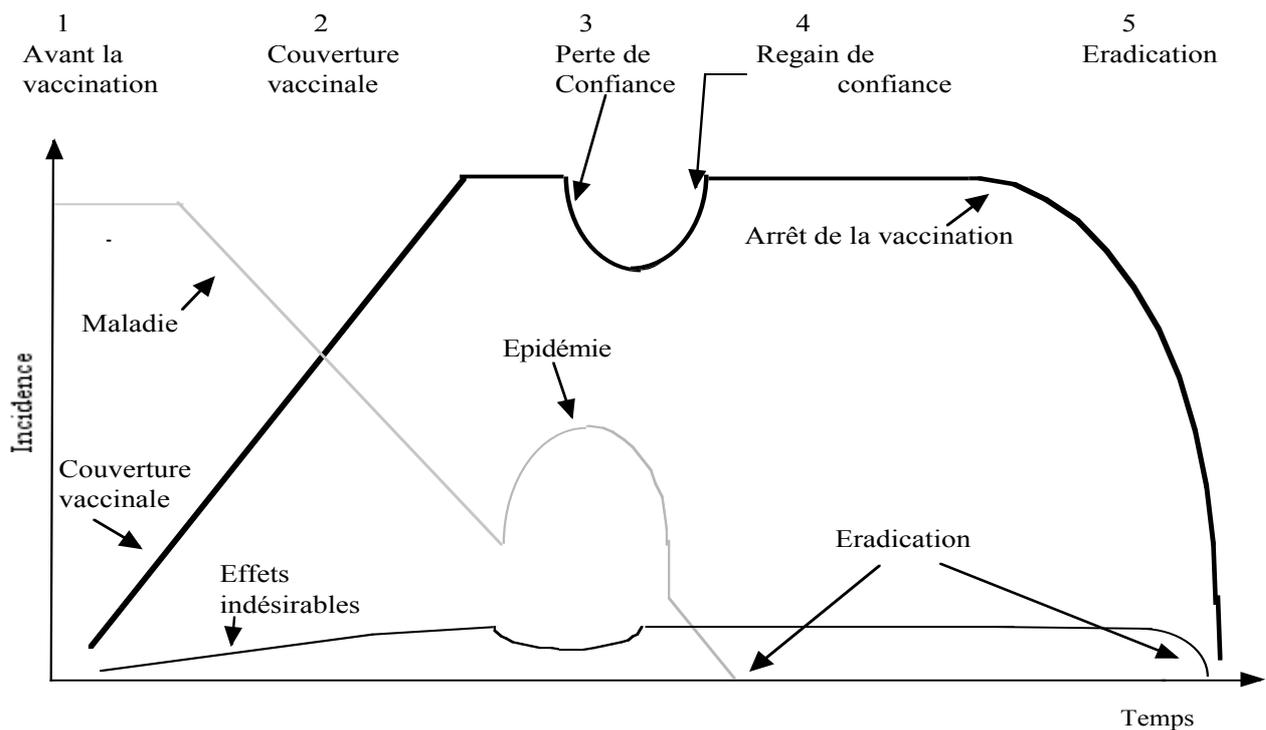


Figure 10 - Schéma d'évolution d'un programme de vaccination (d'après Chen) (GAUDELUS J. Vaccinologie)

## **2. Droit en vaccination et obligation vaccinale**

Les vaccins se caractérisent par une utilisation particulière en comparaison des autres médicaments, en raison de leur caractère préventif :

- ils sont destinés à des personnes en bonne santé,
- ils concernent potentiellement l'ensemble d'une population donnée,
- leur administration peut faire l'objet d'une obligation légale,
- l'acte médical individuel de vaccination a des conséquences sur la protection, collective vis-à-vis de l'agent pathogène.

Le paradoxe de la vaccination tient dans l'affirmation d'un droit à la vaccination en tant que droit fondamental de la personne humaine et, d'un autre côté, sa remise en cause et la revendication, tout autant comme droit fondamental de la personne humaine, d'un droit à la non-vaccination.

La vaccination peut être définie comme une mesure de prévention individuelle ou collective qui vise à immuniser contre un agent pathogène éventuel. Ce n'est pas un acte thérapeutique, mais un procédé de lutte contre les maladies épidémiques.

D'un point de vue strictement juridique, il existe deux catégories de vaccination :

- Les vaccinations recommandées,
- Les vaccinations obligatoires [41].

### **2.1. La France et l'obligation vaccinale**

De nos jours, trois vaccins restent obligatoires : les vaccins contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos. Les derniers vaccins entrés dans le calendrier vaccinal ne font l'objet que de recommandations, d'autant plus qu'il n'existe que très peu de données quant à l'impact du caractère obligatoire sur la couverture vaccinale.

Autrefois, les maladies à vaccination obligatoires représentaient de véritables fléaux sociaux, ce que ne représentent plus les maladies actuelles. Les bénéfices recherchés en terme de mortalité évitée ou morbidité sévère sont donc limités.

C'est dans ce contexte que les bénéfices collectifs de la vaccination sont de plus en plus perçus comme une atteinte aux droits individuels. L'idée que le bénéfice collectif indirect puisse se faire au détriment du bénéfice direct apporté au sujet vacciné induit une suspicion envers la décision vaccinale. La comparaison du rapport bénéfice-risque au niveau individuel doit se faire entre la probabilité de contraction de la maladie en cas de non-vaccination et celle de survenue d'effets indésirables sévères liés à la vaccination [5].

Plusieurs droits ou libertés sont susceptibles d'être affectés par les vaccinations obligatoires :

- le droit à l'intégrité de son corps, dès lors que la méthode vaccinale consiste à déclencher chez l'individu une maladie bénigne pour l'immuniser contre ses formes aiguës,
- la liberté de conscience, dans la mesure où l'obligation vaccinale peut heurter certaines convictions philosophiques ou religieuses,
- le droit des parents à l'éducation de leurs enfants, dès lors que les obligations légales pèsent essentiellement sur les enfants mineurs,
- le droit à l'instruction, à raison des sanctions d'exclusion des institutions scolaires en cas de non-vaccination.

Toutefois, les pouvoirs publics ont décidé de maintenir l'obligation vaccinale. Il a tout de suite été évident que l'impératif de santé publique qui s'attache à la vaccination contre les risques d'épidémies les plus graves nécessitait la mise en place par la loi d'un service public des vaccinations obligatoires, reléguant au second plan la problématique des droits individuels.

La vaccination est devenue une mesure de police sanitaire destinée à assurer la protection de la collectivité tout entière et susceptible de justifier des atteintes limitées aux droits individuels.

Un certain nombre de garanties juridiques ont été mises en place dans le but de contrebalancer les charges que les usagers subissaient dans l'intérêt de la collectivité. C'est ainsi que la loi a organisé un régime de responsabilité de plein droit au profit des victimes d'accidents vaccinatoires quel que soit le praticien responsable de l'acte vaccinal. Cette même problématique amène les pouvoirs publics à s'interroger sur le bien fondé de l'obligation vaccinale et à envisager son abrogation au bénéfice d'un dispositif moins contraignant basé sur le libre consentement des personnes informées des recommandations par les autorités sanitaires.

De nos jours, le manquement aux obligations vaccinales peut entraîner des poursuites pénales ou des sanctions administratives. La jurisprudence administrative considère que l'absence de vaccination justifie le refus d'inscription ou l'exclusion de l'enfant inscrit dans une collectivité d'enfants.

Les personnes concernées par les obligations vaccinales ne pourront pas exercer d'activités susceptibles de présenter un risque d'exposition au cas où leur statut vaccinal ne serait pas à jour. Elles pourront toutefois être exemptées de cette obligation si elles présentent un certificat attestant d'une contre-indication à une ou plusieurs vaccinations.

Les mécanismes de sanction ne donnent aucune garantie de l'effectivité pratique des plans de vaccination. Des enquêtes menées à l'étranger montrent que les obstacles à la vaccination tiennent essentiellement à la motivation des médecins au regard des politiques vaccinales. Une politique vaccinale effective a plus besoin d'informations que de sanctions. Pour encourager les patients à se faire vacciner, il ne faut pas seulement mettre en avant les progrès techniques et les contrôles de fabrication, il faut également leur garantir que les accidents éventuels seront indemnisés.

En ce qui concerne les vaccinations obligatoires, la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1964 a posé le principe de responsabilité sans faute de l'Etat pour les dommages qui pourraient résulter de cet acte vaccinal.

La disparition du caractère obligatoire a donc pour conséquence immédiate de priver la victime d'un responsable éventuel dont elle n'a pas à prouver la faute et qui en outre présente l'avantage d'être toujours solvable. Toutefois les conditions de mise en jeu de la responsabilité civile des professionnels de santé participant à l'acte médical resteraient inchangées.

En effet, aux termes du contrat liant le patient à son médecin, ce dernier a l'obligation de délivrer des soins conformes aux données acquises de la science. Il peut commettre une faute dans l'acte de prescription et d'administration. Le code de Santé Publique impose de démontrer la faute du médecin. De plus la personne administrant un vaccin a l'obligation d'information.

La responsabilité civile peut être mise en jeu en cas de défaut du vaccin. La victime peut alors agir contre le producteur ou le fournisseur du vaccin [41].

## 2.2. Discussion sur les éléments favorables et défavorables des conséquences éthiques et juridiques de l'abrogation de l'obligation vaccinale.

L'éventuelle abrogation des obligations vaccinales est un choix de politique sanitaire.

On peut compter parmi les éléments favorables :

- le rôle central occupé par les médecins dans la prévention et dans l'éducation des parents. Les réticences des patients sont le plus souvent dues à une mauvaise information,
- cette abrogation ne semblerait pas s'accompagner d'une diminution de la surveillance médicale régulière des enfants,
- la confrontation au refus de vaccination est rare,
- à propos des vaccins contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie, l'ensemble de la communauté médicale et du grand public paraît avoir conscience de la gravité de ces maladies et est convaincu que la vaccination reste le moyen de prévention le plus efficace. De plus, la vaccination contre le tétanos ne confère qu'une protection individuelle.

Parmi les éléments défavorables, on peut citer :

- le manque d'information de certains médecins ou le manque d'enthousiasme d'autres à pratiquer l'acte vaccinal,
- la population se trouve actuellement dans une période de doute concernant l'information scientifique,
- l'abrogation vaccinale pourrait être interprétée comme un désengagement de l'Etat. L'obligation donne une certaine crédibilité à la vaccination,
- la couverture vaccinale en France est meilleure pour les vaccination bénéficiant d'une obligation vaccinale,
- la compréhension de l'utilité de la vaccination par les usagers de santé se limite le plus souvent au bénéfice individuel, la dimension collective du geste vaccinal étant le plus souvent ignorée et d'un intérêt secondaire lorsqu'elle est reconnue,
- les médecins ne sont pas prêts à endosser toute la responsabilité morale en cas de scénario épidémique causé par une augmentation des choix de non-vaccination.

En ce qui concerne le personnel de santé, il ne faut pas supprimer les obligations vaccinales car les risques de contamination sont trop importants et cela accentuerait les risques de contamination des malades. De plus, en cas de non-vaccination, les individus en seraient responsables et devraient en supporter le risque. Il faudrait donc prévoir un niveau d'information très haut, dont le coût serait conséquent. De plus, si une maladie réapparaissait, les conséquences humaines et financières seraient considérables [41].

### **3. La variole, première maladie infectieuse éradiquée grâce à la vaccination**

#### 3.1. Les premières mesures de santé publique appliquées à la variole

La première « campagne d'éradication » eut lieu au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, permettant de réduire la mortalité de 85 à 95%. Mais des épidémies resurgirent de façon périodique, avec une recrudescence des cas en 1820.

C'est au décours de ces recrudescences que la question de la revaccination se posa, et, en 1870, lors d'une grande épidémie européenne, on se rendit alors compte que les régions où la revaccination est obligatoire étaient moins touchées que les autres.

De plus, les mesures d'isolement et de décontagion commencèrent à voir le jour pendant cette période, apportant un atout considérable dans la diminution de l'incidence de la maladie.

En France, en 1883, la revaccination de tous les élèves des collèges et lycées fut rendue obligatoire.

À partir de 1886, un certificat de vaccination fut exigé pour l'admission des enfants dans les écoles primaires et la même année, la vaccination devint obligatoire dans l'armée.

Le 15 février 1902, le gouvernement promulgua une loi rendant obligatoire la primo-vaccination et la revaccination au cours des douze premiers mois, de la 11<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> année.

Peu à peu, grâce à la revaccination, la variole disparut des pays d'Europe du Nord. Quelques épidémies firent encore surface après la première guerre mondiale et après la seconde guerre mondiale, les derniers cas recensés en Europe furent des cas d'importation.

C'est en 1926 que fut déclaré le dernier cas de variole aux Etats-Unis, en 1940 au Canada et en 1972 en Europe.

L'Amérique du Sud resta endémique jusqu'en 1971.

Tout au long du siècle dernier, l'Asie fut de loin le continent le plus touché par la maladie. La variole ne fut plus considérée comme endémique en Indonésie, Malaisie, Philippines et Sri-

Lanka dès 1938, mais au lendemain de la seconde guerre mondiale, elle sévissait encore dans 40% des pays d'Asie.

En Afrique, grâce aux instituts vaccino-gènes fondés dans les colonies françaises, la variole n'a plus été endémique en Afrique du Nord dès 1930. Mais encore une fois, après la seconde guerre mondiale, la maladie réapparut à cause des mouvements de population et de l'arrêt des vaccinations pendant le conflit. [18]

En 1959, 63 pays rapportaient un total de 77 555 cas de variole, chiffre largement sous-évalués [43].

### 3.2. La mise en place d'un Programme Intensif d'Eradication de la Variole par l'OMS (1967-1979)

La stratégie initiale de l'OMS consistait à vacciner au moins 80% des populations de chaque pays, la responsabilité de l'organisation des campagnes incombant aux états. L'OMS assurait un support logistique dans la distribution du vaccin et la formation du personnel. L'objectif de 80% se révéla insuffisant dans les premières années de lutte car des épidémies continuaient à se manifester. Des données rétrospectives établissaient qu'en 1967, alors que l'OMS déclarait 131 000 cas de variole, la réalité approchait alors des 10 à 15 millions de cas. Ce fut cette même année que fut lancée une nouvelle phase dans la lutte contre la variole : des moyens financiers plus importants, un programme de surveillance de report des cas, un vaccin amélioré, des tests de contrôle de qualité des vaccins produits à travers le monde, la création de laboratoires de référence et mise en place de mesures techniques et réglementaires.

À cette date, 31 pays étaient encore considérés comme endémiques [43].

Pour réduire les coûts et diminuer les succès, il fallait pouvoir vacciner beaucoup de personnes et ce, rapidement. C'est donc pour cela qu'en 1967 furent introduits les injecteurs sans aiguilles, permettant de vacciner 1 000 personnes à l'heure. Cette méthode montrait une grande efficacité dans les villes, mais ne convenait pas à la vaccination des personnes isolées. On inventa alors l'aiguille bifurquée pour la technique des injections multiples, qui, de

surcroît, ne nécessitait qu'un quart de la quantité du vaccin utilisé avec les méthodes précédentes [44].

À la fin de l'année 1972, la maladie restait endémique dans seulement six pays : quatre en Asie (Inde, Pakistan, Bangladesh et Népal) et deux en Afrique de l'Est (Ethiopie, Soudan).

Au cours du programme, il y eut toutefois des retours de virus dans certains pays : l'Allemagne en 1970, la Yougoslavie en 1972 et La Grande-Bretagne en 1973, par exemple, et les guerres civiles freinèrent également son déroulement.

Une redoutable épidémie fit 25 000 victimes dans le nord-est de l'Inde en 1974 et la maladie fut éradiquée d'Asie en 1975.

Finalement, le dernier cas variolique officiel fut rapporté en Somalie le 26 octobre 1977.

C'est lors de la 33<sup>e</sup> assemblée mondiale de L'OMS, le 8 mai 1980, que la certification de l'éradication de la variole dans le monde a été déclarée.

Cette certification reposait sur les observations suivantes :

- l'éradication de la variole a été obtenue dans le monde,
- il n'y a aucune preuve d'un retour de la maladie après deux années.

L'éradication de la variole est due à la combinaison de nombreux facteurs favorables, tels que :

- la spécificité du virus, strictement inféodé à l'homme,
- les particularités cliniques : les formes cliniques inapparentes de la maladie étaient exceptionnelles et ne pouvaient pas donner lieu à des transmissions du virus, principale différence avec la poliomyélite, par exemple [17].

## **4. La poliomyélite, prochaine maladie éradiquée grâce à la vaccination ?**

Les premières identifications de la poliomyélite en tant que maladie ont été faites pendant le XVIII<sup>e</sup> siècle. Toutefois, des exemples de séquelles ont été trouvées sur des momies ou des représentations picturales de l’Egypte ancienne [46].

Ce n’est qu’à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle que cette paralysie épidémo-endémique a été identifiée. Elle a d’abord été appelée maladie de Heine-Medin ou paralysie infantile. Le virus n’a lui été identifié qu’au début du XX<sup>e</sup> siècle et cultivé sur milieux cellulaires grâce à Enders Weller et Robbins en 1949 [5].

### **4.1. Les facteurs de modification de l’épidémiologie**

Avant la découverte des vaccins, les progrès en matière d’hygiène, apportés dans les pays développés après la seconde guerre mondiale, ont bouleversé l’épidémiologie de la poliomyélite en quelques dizaines d’années, aggravant le poids de la maladie.

La circulation du virus ayant diminué, la rencontre du virus avec l’enfant a donc été plus tardive, et la maladie a de plus en plus touché les adolescents et les jeunes adultes, beaucoup plus enclins que les jeunes enfants à développer des formes paralytiques.

L’apparition des vaccins de Salk et Sabin a marqué un changement radical dans l’épidémiologie de la maladie, entraînant la chute spectaculaire de son incidence avec cependant de grandes disparités selon les régions [5, 47].

## 4.2. La stratégie vaccinale

En 1988, l'OMS décide de lancer l'Initiative pour l'éradication mondiale de la poliomyélite.

La stratégie pour interrompre la transmission du poliovirus sauvage était basée en premier lieu sur la mise en place d'une couverture vaccinale de routine élevée chez le nourrisson en administrant 4 doses de Vaccin anti-poliomyélitique Oral (VPO) au cours de la première année de vie.

Des doses supplémentaires sont de surcroît administrées à tous les enfants de moins de 5 ans pendant les Journées Nationales de Vaccination (JNV).

Ainsi, depuis 1988, l'incidence de la poliomyélite a ainsi diminué de plus de 99%, passant de 350 000 cas estimés, à quelques milliers de cas en 2008 [39].

On peut voir sur la figure 11 quelle a été l'évolution de la maladie en France depuis l'introduction de la vaccination.

Aujourd'hui, la maladie n'est considérée comme endémique que dans 4 pays : Le Nigéria, l'Inde, l'Afghanistan et le Pakistan, puisqu'ils n'ont jamais réussi à éliminer la circulation autochtone du poliovirus sauvage de type 1 et de type 3. Le poliovirus sauvage de type 2 n'a plus été détecté dans le monde depuis 1999 [45].

Le continent américain a été considéré comme exempt de poliomyélite en 1994, la région du pacifique occidental en 2000 et dernièrement l'Europe, en 2002 [39].

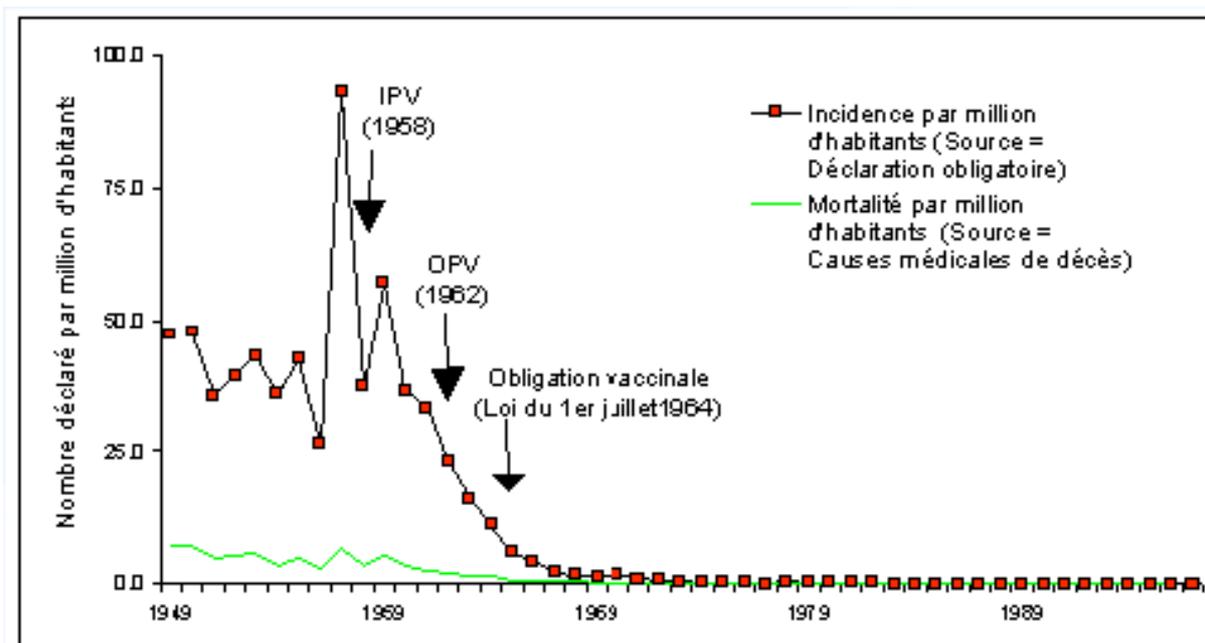


Figure 11 - Evolution de l'incidence de la poliomyélite en France (Sénat.fr)

### 4.3. Le choix des vaccins.

Le vaccin anti-poliomyélitique inactivé (VPI) de Salk a été homologué en 1955, le vaccin anti-poliomyélitique oral (VPO) de Sabin sous sa forme monovalente en 1961 et sous sa forme trivalente en 1963.

Dans la plupart des pays ayant introduit le vaccin antipoliomyélitique à cette époque là, le VPO a vite remplacé le VPI parce qu'il était plus facile à administrer, qu'il convenait aux campagnes de vaccination de masse, qu'il induisait une meilleure immunité muqueuse intestinale et que les coûts de production étaient inférieurs.

En 1974, le VPO a été recommandé dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) en 1988.

Dans les pays industrialisés, le taux de séroconversions suite à l'administration de trois doses de VPO trivalent approche les 100% pour les trois types de poliovirus. Dans les pays en développement, ce taux atteint 73% contre le virus de type 1 et 70% contre le virus de type 3. Ce phénomène peut s'expliquer par divers facteurs, tels que :

- concentration élevée d'anticorps maternels
- vaccination au cours de la saison des pluies
- diarrhées au moment de la vaccination.

Il a été démontré qu'une administration de VPO au moment de la naissance permet d'améliorer sensiblement les taux de séroconversion des doses ultérieures et théoriquement, de prévenir les poliomyélites paralysantes associées au vaccin (PPAV).

Certains des pays développés déclarés exempts de poliovirus ont par la suite choisi de passer du VPO au VPI dans les programmes de vaccination systématiques afin d'éliminer le poids de la PPAV, manifestation rare due au VPO, le VPI étant l'un des vaccins les plus sûrs. Au cours de la dernière décennie, un certain nombre de pays d'Europe Centrale et Orientale du Moyen-Orient, d'Extrême-Orient et d'Afrique Australe ont adopté des calendriers séquentiels consistant en l'administration de 1 à 2 doses de VPI suivies d'au moins 2 doses de VPO. Ce calendrier semble réduire la PPAV tout en conservant les niveaux élevés d'immunité muqueuse conférée par le VPO.

Un autre grand essai a été testé en Gambie et en Thaïlande concernant l'administration simultanée des vaccins VPO et VPI à l'âge de 6, 10 et 14 semaines.

Les répercussions cliniques de cette association VPI-VPO ont été mises en évidence dans la Bande de Gaza. L'incidence annuelle de la poliomyélite paralytique a chuté, passant de 10 à 2,2 cas sur 100 000 habitants au cours des 3 premières années. Cependant, ce calendrier présente une certaine complexité dans sa mise en place et un coût augmenté ce qui nécessite une étude minutieuse de la situation du pays dans le cas où celui-ci choisirait d'utiliser ce calendrier [45].

#### 4.4. Pays encore endémiques : Pourquoi ?

Comme le montre la figure 12, quatre pays restent endémiques dans le monde : L'Afghanistan, le Pakistan, l'Inde et le Nigéria.

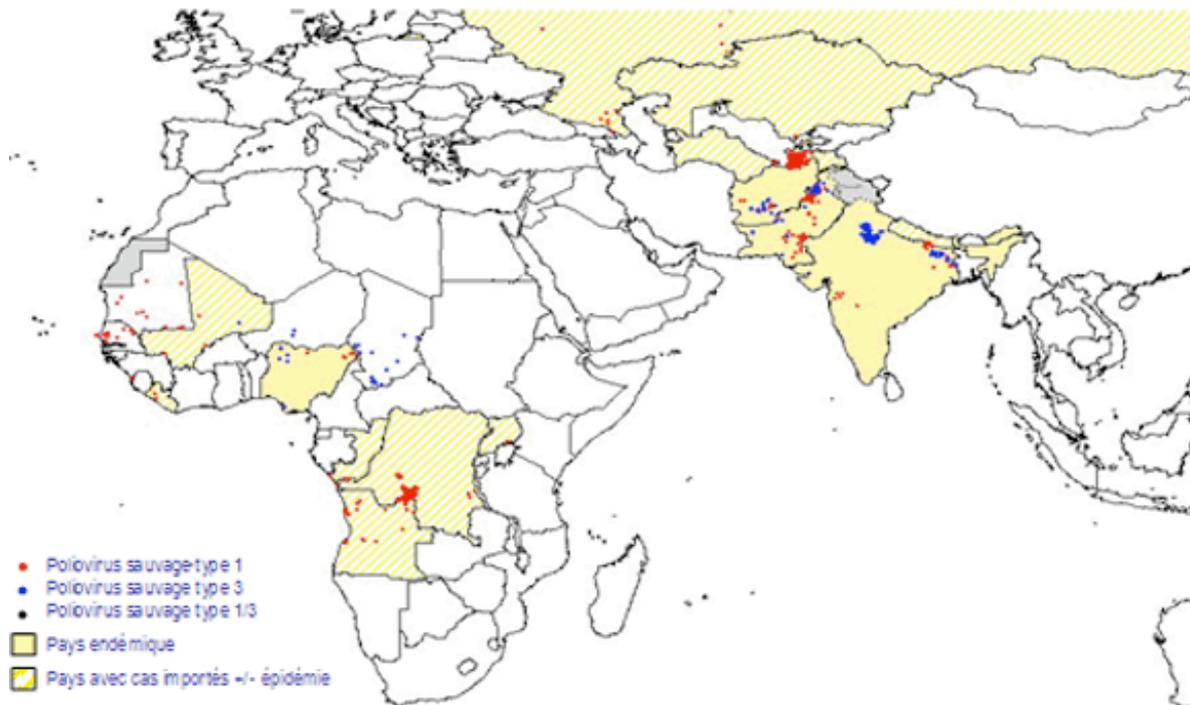


Figure 12 - Circulation des poliovirus sauvages, 01/12/2009 au 31/11/2010 (données OMS)

#### 4.4.1. L'Afghanistan et le Pakistan.

Dans ces deux pays, le principal obstacle à l'obtention d'une couverture vaccinale élevée reste l'insécurité y régnant. De plus, la vaccination systématique se heurte à des problèmes de gestion des ressources humaines : faibles rémunérations des agents de vaccination et lassitude liée aux difficultés inhérentes à l'exécution du programme dans un environnement dangereux, avec impossibilité d'accéder aux zones d'insécurité pour instituer une supervision, un suivi et une validation convenables des données.

Les déplacements massifs de population, à la fois entre le Pakistan et l'Afghanistan et entre les provinces de chaque pays peuvent potentiellement introduire des poliovirus sauvages dans des zones où ils avaient disparu depuis longtemps.

Alors qu'en Afghanistan les taux de refus de vaccination sont faibles, on observe en revanche des rumeurs persistantes et des idées fausses au Pakistan associant la vaccination à un acte de stérilisation.

#### 4.4.2. L'Inde

Deux régions restent endémiques en Inde malgré les efforts constants réalisés par les autorités. Pour ces deux régions, on estime la couverture systématique du VPOt à 53% au Bihâr et 40% en Uttar Pradesh.

Et malgré une couverture vaccinale estimée à 98% (grâce aux activités supplémentaires de vaccination entre autres), on aboutit à un taux de séroconversion de 79%. De plus, si on ne manque ne serait-ce qu'1% des enfants de moins de 5 ans, on arrive très vite à la constitution d'une cohorte importante de nouveau-nés non vaccinés.

Dans ces régions, la transmission est favorisée par les conditions environnementales : défécation n'importe où, contamination de l'eau et surpopulation extrême. A ces facteurs s'ajoutent une prévalence très élevée de la malnutrition, l'insalubrité des aliments et un taux de natalité élevée.

#### 4.4.3. Le Nigeria.

Il reste beaucoup de travail à effectuer dans ce pays pour parvenir à éradiquer la poliomyélite de ce pays.

Les obstacles actuels sont liés au vaste programme de développement de la santé avec de nombreux problèmes sanitaires à résoudre. Il en résulte qu'au niveau central on n'accorde pas assez d'importance à l'éradication de la maladie, avec un programme de vaccination systématique très faible ne permettant pas d'atteindre les niveaux de couverture vaccinale escomptés.

De plus, les moyens financiers et techniques s'avèrent très largement insuffisants :

- manque de connaissance du personnel vaccinateur,
- l'insuffisance ou apport tardif des sommes allouées au programme,
- mauvaise gestion des moyens,
- défaillance dans l'entretien de la chaîne du froid,
- manque d'intérêt, de soutien et de demande de la part des communautés.

Tout ceci constitue des obstacles à l'éradication de la poliomyélite.

Il faut également réussir à endiguer la propagation internationale de la maladie en provenance de l'Inde et du Nigéria. Cela est facile pour les pays dotés de puissants systèmes de santé, mais le virus continue à persister dans les pays où les systèmes de santé sont sous-développés.

Au niveau mondial, la diminution de la prévalence de la maladie entraîne une diminution de la couverture vaccinale.

On assiste donc à des flambées d'épidémie d'un nouveau type. En effet, il existe désormais des virus recombinants obtenus à partir de souches de poliovirus vaccinal et d'autres entérovirus. Les poliovirus dérivés de souches vaccinales (PVDV) peuvent provoquer une poliomyélite paralytique et sont potentiellement capables de maintenir la circulation des virus. Ces nouveaux virus ressemblent biologiquement aux poliovirus sauvages et causent de nouvelles épidémies retardant ainsi les échéances finales des campagnes [48, 49].

#### 4.5. La stratégie post-éradication et les problèmes posés

Plusieurs questions sont soulevées en ce qui concerne le problème de la post-éradication :

- Combien de temps les poliovirus vivants vont-ils circuler après la disparition confirmée de la poliomyélite paralytique, sachant que ces virus peuvent être hébergés plusieurs années chez des patients immunodéficients ?

C'est le portage prolongé des virus dérivés du vaccin vivant, dont on connaît la capacité à redevenir neuropathogène, voire épidémiogène, qui est le plus préoccupant. Il s'avère toutefois qu'en réalité, ce risque paraît plutôt faible.

Contrairement à l'objectif premier du programme d'éradication de la variole qui était la suppression d'un vaccin plutôt dangereux, l'objectif du programme contre la poliomyélite est l'éradication de la maladie.

Mais dernièrement, une évaluation des risques individuels et collectifs liés au vaccin vivant a envisagé d'interrompre au plus vite cette vaccination.

- Quelle stratégie adopter après l'éradication ?

Concernant les pays industrialisés, la question ne se pose pas puisqu'ils ont presque tous adopté le vaccin inactivé, qui est, rappelons le, « un des vaccins les plus sûrs utilisés pour la vaccination systématique [5]».

Le problème se pose pour les autres pays qui devraient choisir entre l'arrêt du VPO, avec maintien d'une surveillance renforcée, ou le remplacement par le VPI, dans les pays dont les ressources le permettraient.

L'arrêt de l'utilisation du VPO dès l'annonce de l'éradication est déjà envisagé et l'idéal serait de généraliser par la suite celle du VPI, bien que cela puisse se heurter à quelques obstacles, dont son coût et ses capacités plus limitées de production. Certaines estimations montrent toutefois que le remplacement progressif par le VPI ne coûterait pas beaucoup plus cher, si les coûts négatifs engendrés par le VPO sont intégrés dans les calculs. Une surveillance clinique et virologique devra bien entendu être maintenue pendant très longtemps après l'annonce de l'éradication [45].

## Conclusion

---

La vaccination est une mesure essentielle de prévention à travers le monde. Les améliorations apportées en matière de fabrication et de contrôle sur les vaccins ont permis de réduire les risques d'effets indésirables, et grâce aux politiques de santé publique, la variole a été éradiquée en 1980 et les continents américains et européens ont été déclarés exempts de poliomyélite depuis plusieurs années.

En 2009, l'élimination de la rougeole de l'Europe en 2010 a été envisagée. En France, un plan national d'élimination a été mis en place en 2005 fixant notamment un objectif de couverture vaccinale de 95 % à l'âge de 2 ans. En effet, entre 2000 et 2007, la mortalité rougeoleuse a chuté de 74% et 3,6 millions de décès ont été évités.

Toutefois, depuis 2008, une épidémie de rougeole sévit en France. Cette épidémie est la conséquence, selon l'InVS, d'un niveau insuffisant et hétérogène de la couverture vaccinale : 82,5% des personnes déclarées malades n'étaient pas vaccinées. Cela est dû à une méfiance de plus en plus grande des populations envers les vaccins, depuis que les maladies les plus redoutées ne représentent plus une menace. Il faut donc que les professionnels de santé alertent leurs patients de la résurgence de certaines pathologies, telles que la rougeole, la coqueluche ou encore la diphtérie.

Notre rôle est de rétablir la confiance de patients envers les vaccins de façon à améliorer la couverture vaccinale. La réussite de la vaccination repose sur une double confiance : la confiance dans l'innocuité du vaccin et la confiance dans la nécessité de se faire vacciner. Pour obtenir l'adhésion des patients, il est donc indispensable d'intensifier l'information et l'éducation pour la santé.

En redonnant confiance aux populations, il ne paraît pas utopique de voir d'autres pathologies éliminées de la surface du monde, et ce, grâce aux vaccins.

## Bibliographie

---

1. Pharmacopée européenne, 7<sup>e</sup> édition, 2009. Monographie : Vaccins pour usage humain. 01/2009 : 0153. P. 756.
2. REGNAULT Jean-Pierre. Éléments de microbiologie et d'immunologie. Montréal (Quebec) : Decarie, 2002. 601p.
3. MOULIN Anne-Marie. Aventure de la vaccination. La Flèche : Fayard, 1996. 498p (Coll. Penser la médecine).
4. AJJAN Nizar. La vaccination. Manuel pratique de tous les vaccins. Paris : Elsevier-Masson, 2009. 345p.
5. GAUDELUS Joël (directeur de publication). Vaccinologie. Rueil-Malmaison : Doin, 2009. 463p (collection progrès en pédiatrie, vol 23).
6. HANNOUN Claude. La vaccination. Vendôme : Presses universitaires de France, 1999. 127p (collection Que sais-je ?)
7. ROUSSEY Michel. Vaccinations [en ligne] 2000.  
Disponible sur :  
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/vaccinations.htm#5.5>.  
Consulté le : 12 décembre 2009.
8. LEPINE Pierre. Les vaccinations. Vendôme : Imprimerie des presses universitaires de France, 1975, 1<sup>ère</sup> Ed. 126p (Collection Que Sais-je?)
9. SEGALARD Anne, CHULIA Dominique (Dir.). Vaccins anti-bactériens polysaccharidiques : intérêt de la conjugaison des polysaccharides à une protéine porteuse. 183p  
Thèse de Doctorat : Pharmacie. Limoges : Limoges, 1999.

10. AGUILAR J.C., RODRIGUEZ E.G. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine*, 2007, vol 25, 19, p. 3752-3762.
  
11. Organisation Mondiale de la Santé. Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins. Adjuvants à base de squalène dans les vaccins. [en ligne]. 2008.  
Disponible sur : [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/adjuvants/squalene/questions\\_and\\_answers/fr/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/fr/index.html)  
Consulté le : 25 mai 2010
  
12. SCHEIBNER Viera. Adverse effects of adjuvants in vaccines. [en ligne]. 2000.  
Disponible sur : <http://www.whale.to/vaccine/adjuvants.html>  
Consulté le : 27 mai 2010
  
13. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, 16-17 décembre 2002. ROR et autisme. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2003, 78, 4, p. 18.
  
14. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins. Position du comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale à propos des inquiétudes soulevées par un document sur l'innocuité des vaccins contenant du thiomersal [en ligne] 2003.  
Disponible sur : [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/thiomersal/statement/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement/fr/).  
Consulté le : 16 janvier 2010
  
15. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins. Myofasciite à macrophage et vaccins contenant de l'aluminium [en ligne] [s.d].  
Disponible sur : [http://www.who.int/vaccine\\_safety/reports/october\\_1999/fr/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/reports/october_1999/fr/index.html).  
Consulté le : 16 janvier 2010
  
16. BAZIN Hervé. *Ce bon docteur Jenner*. Paris : Editions Josette Lyon, 1997. 182p.

17. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'éradication mondiale de la variole : Rapport final de la commission mondiale pour la certification de l'éradication de la variole. 1979, Genève, 1980. 135p
18. BOUYSSOU Alexandre, MOESCH Christian (Dir). Variole et santé publique. 120p. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2003.
19. Institut de veille sanitaire (InVS). Guide pour l'investigation épidémiologique. Variole. 2001. 4p
20. BERTRAND Jean-Jacques, SALIOU Pierre. Les sentinelles de la vie. Paris : Albin Michel, 2006. 219p
21. FISCHBACH Nicolas, COUPIN Gilliane (Dir). Vaccination : Passé, présent, futur. 131p.  
Thèse de Doctorat : Pharmacie. Strasbourg : Université Louis Pasteur. 2008.
22. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Centre des médias : aide mémoire n°107. Choléra [en ligne] 2010.  
Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/fr/index.html>  
Consulté le : 15 janvier 2010
23. FOURNIER J-M. État actuel des recherches sur le vaccin anti-cholérique. [s.l.] : [s.n.], 1997. 4p.
24. Institut Pasteur. Presse. La fièvre typhoïde [en ligne] 2008.  
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/fievre-typhoide>.  
Consulté le : 16 janvier 2010.

25. Institut de veille sanitaire (InVS). Dossiers thématiques. Maladie à déclaration obligatoire : Tuberculose [en ligne] 2004.  
Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/am\\_tuberculose.html](http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/am_tuberculose.html)  
Consulté le 17 octobre 2010.
26. Institut Pasteur. Presse. Coqueluche [en ligne] 2008  
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/coqueluche>.  
Consulté le 13 septembre 2010
27. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. La vaccination contre la coqueluche. *In* Guide des vaccinations. Edition 2008. Saint-Denis : coll. Varia, 2008. p. 166-174.
28. DECOSTER Anne. Bordetella pertussis [en ligne] 2008.  
Disponible sur : <http://anne.decoستر.free.fr/bindex.html>  
Consulté le : 16 juin 2010.
29. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 85, 40, p. 385-400.
30. Institut Pasteur. Presse. La diphtérie [en ligne] 2008.  
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/diphtherie>  
Consulté le : 14 novembre 2010
31. InVS. Dossiers thématiques. Maladies à déclaration obligatoire. Diphtérie. Données épidémiologiques. [En ligne] 2010.  
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/diphtherie/donnees.htm>  
Consulté le : 22 février 2011

32. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Centre des médias, aide-mémoire n°89. Diphtérie [en ligne] [n.d.]  
Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs299/fr/index.html>  
Consulté le 14 novembre 2010
33. Encyclopaedia universalis. MOLLARET Henri-Hubert. Diphtérie. [En ligne] [s.d.]  
Disponible sur : <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/diphterie/#>  
Consulté le : 22 février 2011
34. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. La vaccination contre le tétanos. *In* Guide des vaccinations. Edition 2008. Saint-Denis : coll. Varia, 2008. p. 335-340.
35. DECOSTER Anne. La multiplication des virus [en ligne] 2001.  
Disponible sur : <http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vgmultip.html>  
Consulté le : 16 mars 2010
36. Institut Pasteur. Presse. La fièvre jaune [en ligne] 2008.  
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0gr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/fievre-jaune>.  
Consulté le : 21 avril 2010
37. HANNOUN Claude. La grippe et ses virus. Vendôme : Presses universitaires de France, 1995. p.9. (Collection Que-sais-je ?)
38. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Alerte et action au niveau mondial (GAR). Processus et délais de fabrication des vaccins contre la grippe pandémique [en ligne] 2009.  
Disponible sur :  
[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090806/fr/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/fr/index.html).  
Consulté le : 23 novembre 2009.

39. Institut Pasteur. Presse. La poliomyélite [en ligne] 2009.  
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/poliomyelite>.  
Consulté le 14 mai 2010
40. REY Michel. Vaccinations. Paris : Masson, 1980. 286p
41. BELANGER M. (sous la direction). Droit, éthique et vaccination. L'obligation vaccinale en question. Bordeaux : Les études hospitalières, 2006. 434p
42. INSERM. Vaccinations : actualités et perspectives. Paris : Les éditions INSERM, 1999. 349p (Coll. Expertise collective)
43. SALUZZO Jean-François. La variole. Paris : Presses universitaires de France, 2004. 127p. (Que-sais-je ?)
44. ROY Eric, GAY Roger (Dir). La variole, histoire et actualité. 124p.  
Thèse de Doctorat : Médecine. Limoges : Université de Limoges, 1998.
45. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vaccination et vaccins antipoliomyélitiques au cours de la période précédant l'éradication : note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2010, 85, 23, p. 213-228.
46. MOURET Vincent, GAY Roger (Dir). Histoire de la poliomyélite. 192p.  
Thèse de Doctorat : Médecine. Limoges : Université de Limoges, 1998.
47. PERRIN Franck, BOUQUIER Jean-José (Dir). Historique de la poliomyélite : épidémiologie, prévention et stratégie vaccinale. 107p  
Thèse de Doctorat : Médecine. Limoges : Université de Limoges, 1994.

48. JAFFER MOHAMED Ali, NDUMBE Peter, et al. Evaluation indépendante des principaux obstacles à l'interruption de la transmission du poliovirus. Résumé d'orientation. 2009. 17p.
  
49. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Détection des poliovirus sauvages et dérivés de souches vaccinales dans le monde, Janvier 2008-juin 2009. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2009, 84, n°36, p. 366-371.

## **Annexes**

---

<b>PREMIERES DECOUVERTES</b>
1721 Introduction de la variolisation en Grande-Bretagne
1798 Publication de l'Enquête sur les causes et effets de la variole vaccine de Jenner
1881 Découverte de la transmission de la fièvre jaune par Finlay
1885 Vaccination antirabique de Pasteur et traitement en post-exposition de Joseph Meister
<b>VACCINS MICROBIENS</b>
1892 Vaccin cholérique de Haffkine
1896 Vaccin typhoïdique de Wright
1913 Immunisation diphtérique : toxine-anatoxine de Behring
1921 Vaccin tuberculeux de Calmette et Guérin
1923 Anatoxine diphtérique de Ramon et Glenny
1923 Vaccin coquelucheux de Madsen
1927 Anatoxine tétanique de Ramon et Zeller
1960 Vaccin coquelucheux acellulaire
<b>VACCINS DECOUVERTS AVANT LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS</b>
1932 Vaccin anti-amaril de Sellard et Laigret
1937 Vaccin anti-amaril 17D de Theil, premier vaccin préparé sur œuf embryonné
1937 Premier vaccin inactivé antigrippal de Salk
1949 Vaccin antiourlien de Smorodintsev (vaccin vivant atténué)
<b>VACCINS ANTIVIRAUX DECOUVERTS DEPUIS LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS</b>
1949 Culture tissulaire du virus poliomyélitique (Enders, Robbins, Weller)
1954 Vaccin antipoliomyélitique inactivé de Salk
1957 Vaccin oral antipoliomyélitique vivant atténué de Sabin
1960 Vaccin antimorbilleux : d'abord Edmonston puis Schwarz
1961 Vaccin contre la rubéole (Weller, Neva et Parkmann)
1966 Vaccin antiourlien (Weibel, Buynach, Hilleman puis Takahashi)
1967 Vaccin rabique cultivé sur cellules diploïdes humaines de Wiktor
1969 Vaccin antirubéoleux cultivé sur cellules diploïdes humaines (Plotkin, Farquhar, Katz, Buzer)
1973 Vaccin contre la varicelle de Takahashi
1976 Emploi pour la première fois du vaccin contre l'hépatite B (Maupas, Hillman)
1981 Vaccin acellulaire contre la coqueluche
1985 Vaccin rabique cultivé sur cellule Vero
1986 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur levure
1987 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur cellules CHO
1992 Vaccin inactivé contre l'hépatite A
2005 Vaccin vivant atténué contre les rotaviroses
2006 Vaccin papillomavirus humain type 6, 11, 16, 18 recombinant
<b>VACCINS POLYSACCHARIDIQUES</b>
1968 Vaccin contre le méningocoque C de Gotschlich

1971 Vaccin contre le méningocoque A  
1980 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (14 sérotypes)  
1980 Vaccin contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*  
1983 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (23 sérotypes)  
1984 Vaccin typhoïdique Vi  
1992 Vaccin contre l'encéphalite japonaise  
1999 Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué  
2000 Vaccin méningococcique C conjugué, vaccin méningococcique B  
2009 Vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences

<b>Les vaccins polysidiques</b>	
Vaccin contre les infections à méningocoques des sérogroupes A et C	Vaccin méningococcique A + C polysidique ®
Vaccin contre les infections à méningocoques des sérogroupes A, C, Y, W135	Mencevax®
Vaccin contre les infections à méningocoques du séro groupe C conjugué	Méningitec® Méninvact®/Meninvactkit® Menjugate®/Menjugatekit® Neisvac®
Vaccin contre les infections à pneumocoques (23 valences)	Pneumo 23® Pneumovax
Vaccin contre les infections à pneumocoques (13 valences) conjugué	Prevenar®
Vaccin contre la fièvre typhoïde	Typhim Vi® Typherix®
Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué	Act-Hib®
<b>Les vaccins viraux</b>	
<b>Vaccins à virus tués ou inactivés</b>	
Vaccin injectable contre la poliomyélite (Salk)	Imovax Polio®
Vaccin contre la grippe	Agrippal® Fluarix® Immugrip® Influvac® Mutagrip® Vaxigrip® Vaxigrip Enfants® Gripguard®
Vaccin contre la rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®
Vaccin contre l'hépatite A	Avaxim® Adultes Havrix® 1440 U/1 ml Adultes Havrix® 720 U/0,5 ml Nourrissons et enfants
Vaccin contre l'hépatite B	Vaccin Engerix B® Adultes 20 µg/1 ml Vaccin Engerix B® Enfants et nourrissons 10 µg/0,5

	ml HB Vax Pro® 40 µg/1 ml HB Vax Pro® 10 µg/1 ml HB Vax Pro® 5 µg/0,5 ml Vaccin Genhevac B Pasteur® 20 µg/0,5 ml Fendrix® 20 µg/0,5 ml
Vaccin contre l'encéphalite à tiques	Ticovac® 0,5 Adultes Ticovac® 0,25 Enfants Encepur® 0,5
Vaccin contre l'encéphalite japonaise	Japanese Encephalitis Vaccine* *ATU nominative
Vaccin contre les infections à papillomavirus humains	Gardasil® Cervarix®
<b>Vaccins à virus vivants atténués</b>	
Vaccin contre la fièvre jaune	Stamaril®
Vaccin contre la rougeole	Rouvax®
Vaccin contre la rubéole	Rudivax®
Vaccin contre la varicelle	Varivax® Varilrix®
Vaccin contre le zona	Zostavax®
Vaccin contre les infections à rotavirus	Rotateq® Rotarix®
<b>Les vaccins combinés</b>	
<b>Vaccins à virus vivants atténués combinés</b>	
Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	ROR Vax® M-M-R Vax Pro® Priorix®
Vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle	Priorix Tetra® Proquad®
<b>Vaccins inactivés ou tués ± anatoxines ± vaccins polysidiques</b>	
2 valences	
Vaccin contre la grippe et le tétanos	Tétagrip®
Vaccin contre les hépatites A et B	Twinrix® Adultes Twinrix® Enfants
Vaccin contre l'hépatite A et la fièvre Typhoïde	Tyavax®
3 valences	
Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la Poliomyélite	DTPolio® Revaxis®
4 valences	

Vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et vaccin coquelucheux acellulaire	Infanrix Tetra® Tetravac acellulaire® Repevax® Boostrixtetra®
5 valences	
Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugués, coquelucheux acellulaire et contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	Infanrix Quinta® Pentavac®
6 valences	
Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué, coquelucheux acellulaire, contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B	Infanrix Hexa®
<b>Les vaccins bactériens et anatoxines</b>	
<b>Vaccin vivant atténué</b>	
Vaccin contre la tuberculose	Vaccin BCG SSI® intradermique
<b>Vaccins inactivés ou tués</b>	
Vaccin contre la leptospirose	Spirolept®
Anatoxine tétanique	Vaccin tétanique Pasteur®

# Table des matières

---

<b>LISTE DU CORPS ENSEIGNANT</b>	<b>3</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>6</b>
<b>SOMMAIRE</b>	<b>8</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>	<b>12</b>
<b>1. DEFINITION</b>	<b>13</b>
<b>2. BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION</b>	<b>15</b>
<b>2.1. LES CELLULES DE LA REPONSE IMMUNITAIRE VACCINALE</b>	<b>15</b>
2.1.1. LES CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENES (CPA)	15
2.1.1.1. Les cellules dendritiques	15
2.1.1.2. Les monocytes-macrophages	16
2.1.2. LES LYMPHOCYTES	16
2.1.2.1. Les lymphocytes T	17
2.1.2.2. Les lymphocytes B (L <sub>B</sub> )	18
<b>2.2. MECANISMES DE PROTECTION INDUITS PAR LES VACCINATIONS</b>	<b>19</b>
2.2.1. LA REPONSE HUMORALE	19
2.2.2. DYNAMIQUE DE LA FORMATION DES ANTICORPS	20
2.2.2.1. La réponse primaire	20
2.2.2.2. La réponse secondaire	21
2.2.3. LA REPONSE CELLULAIRE	22
2.2.4. FACTEURS PERMETTANT LA PERSISTANCE DES REPONSES ANTICORPS	23
2.2.5. INDUCTION DE LA MEMOIRE IMMUNITAIRE	24
<b>2.3. FACTEURS INTERVENANT DANS LA REPONSE VACCINALE IMMUNITAIRE</b>	<b>25</b>

<b>3. VACCINS ET VACCINOLOGIE</b>	<b>27</b>
<hr/>	
<b>3.1. LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS</b>	<b>27</b>
3.1.1. LES VACCINS VIVANTS ATTENUES	27
3.1.2. LES VACCINS TUES OU INACTIVES	28
3.1.3. LES SOUS-UNITES VACCINALES	28
3.1.3.1. Les anatoxines	28
3.1.3.2. Les vaccins polysaccharidiques	29
3.1.4. LES VACCINS ASSOCIES	30
<b>3.2. VACCINOLOGIE</b>	<b>31</b>
3.2.1. VACCINOLOGIE PRATIQUE	31
3.2.1.1. Calendrier vaccinal	31
3.2.1.2. Associations vaccinales	32
3.2.1.3. Espacement des doses vaccinales	33
3.2.1.4. Interchangeabilité des vaccins	34
3.2.2. COMPOSITION DES VACCINS	35
3.2.2.1. Le vaccin, un milieu complexe	35
3.2.2.2. Les adjuvants	36
3.2.3. SITES ET VOIES D'ADMINISTRATION	38
3.2.3.1. Voies d'administration	38
3.2.3.2. Les modes et voies classiques d'administration des vaccins	39
3.2.4. EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS DES VACCINS	41
3.2.4.1. Les réactions locales.	42
3.2.4.2. Les réactions générales.	42
3.2.4.3. Divers incidents hypothétiques liés aux vaccins.	47
3.2.4.4. Contre-indications à la vaccination	49
<b>DEUXIEME PARTIE : LA VACCINATION A TRAVERS LES SIECLES</b>	<b>50</b>
<hr/>	
<b>1. LES PREMIERS PAS DE LA VACCINATION</b>	<b>51</b>
<hr/>	
<b>2. DE LA VARIOLISATION A LA VACCINATION</b>	<b>53</b>
<hr/>	
<b>2.1. LA VARIOLE</b>	<b>53</b>
2.1.1. DESCRIPTION DE LA MALADIE ET EPIDEMIOLOGIE	53
2.1.2. DONNEES HISTORIQUES	54
<b>2.2. LA VARIOLISATION</b>	<b>55</b>

2.2.1.	LES PREMIERES APPARITIONS DE LA VARIOLISATION	55
2.2.2.	LA VARIOLISATION EN OCCIDENT	56
<b>2.3.</b>	<b>EDWARD JENNER : DE LA VARIOLISATION A LA VACCINATION</b>	<b>58</b>
2.3.1.	DECOUVERTES ET PREMIERS ESSAIS	58
2.3.2.	LES ESPOIRS DES PREMIERS SUCCES	59
2.3.3.	LES DESILLUSIONS LIEES AUX DANGERS DE LA METHODE	60
2.3.4.	DE NOUVELLES METHODES D'INOCULATION	61
2.3.5.	LES DERNIERES AMELIORATIONS	62
<b>3.</b>	<b><u>LE CONCEPT D'ATTENUATION</u></b>	<b>63</b>
<b>3.1.</b>	<b>PASTEUR</b>	<b>63</b>
3.1.1.	LE PREMIER VACCIN ATTENUE CONTRE LE CHOLERA DES POULES	63
3.1.2.	VACCIN CONTRE LE CHARBON DES MOUTONS	64
3.1.3.	LE VACCIN CONTRE LA RAGE	65
<b>3.2.</b>	<b>LA TUBERCULOSE ET L'ATTENUATION SUR MILIEUX IN VITRO</b>	<b>67</b>
3.2.1.	DESCRIPTION DE LA MALADIE	67
3.2.2.	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	68
3.2.3.	LE VACCIN	68
<b>4.</b>	<b><u>DES VACCINS INACTIVES AUX VACCINS SOUS-UNITES</u></b>	<b>72</b>
<b>4.1.</b>	<b>LES PREMIERS VACCINS A GERMES ENTIERS</b>	<b>72</b>
4.1.1.	VACCIN CONTRE LE CHOLERA	72
4.1.1.1.	Description de la maladie	72
4.1.1.2.	Données historiques	72
4.1.1.3.	Découverte du vaccin	73
4.1.2.	VACCIN CONTRE LA FIEVRE TYPHOÏDE	75
4.1.2.1.	Description de la maladie	75
4.1.2.2.	Données historiques	76
4.1.2.3.	Le vaccin	77
<b>4.2.</b>	<b>LES VACCINS SOUS-UNITES</b>	<b>78</b>
4.2.1.	LES ANATOXINES	78
4.2.1.1.	Vaccin contre la diphtérie	78
4.2.1.2.	Vaccin contre le tétanos	80
4.2.2.	LE VACCIN PROTEIQUE : LA COQUELUCHE	82
4.2.2.1.	Description de la maladie	82

4.2.2.1.1. Découverte du vaccin	82
4.2.3. LES VACCINS POLYSACCHARIDIQUES	83
<b>5. LES CULTURES CELLULAIRES</b>	<b>85</b>
<hr/>	
<b>5.1. CULTURES CELLULAIRES ET ATTENUATION : PRINCIPE.</b>	<b>85</b>
5.1.1. DESCRIPTION DE LA METHODE	86
5.1.2. LES DIFFERENTS TYPES DE CULTURES CELLULAIRES	86
5.1.2.1. Les cultures primaires	86
5.1.2.2. Les cellules diploïdes	87
5.1.2.3. Les cellules en lignée continue.	87
<b>5.2. EXEMPLES DE VACCINS OBTENUS PAR CULTURES SUR ŒUFS DE POULE EMBRYONNES.</b>	<b>87</b>
5.2.1. LE VACCIN CONTRE LA FIEVRE JAUNE	87
5.2.1.1. Description de la maladie	87
5.2.1.2. Les vaccins	88
5.2.2. LE VACCIN CONTRE LA GRIPPE	89
5.2.2.1. Description de la maladie	89
5.2.2.2. Histoire et vaccin	89
<b>5.3. EXEMPLES DE VACCINS OBTENUS PAR CULTURES CELLULAIRES.</b>	<b>90</b>
5.3.1. LE VACCIN CONTRE LA POLIOMYELITE	90
5.3.1.1. Description de la maladie	90
5.3.1.2. Les vaccins	91
5.3.2. LE VACCIN CONTRE LA RUBEOLE	92
5.3.2.1. Description de la maladie	92
5.3.2.2. Culture du virus et mise au point du vaccin.	93
<b>6. LE GENIE GENETIQUE.</b>	<b>95</b>
<hr/>	
<b>6.1. PRINCIPE</b>	<b>95</b>
<b>6.2. EXEMPLE DE VACCIN : LE VACCIN CONTRE L’HEPATITE B</b>	<b>95</b>
<b>7. LA LUTTE ANTI-VACCINATION</b>	<b>97</b>
<hr/>	
<b>7.1. UNE DIMINUTION DE LA CONFIANCE DU PUBLIC EN LA VACCINATION</b>	<b>97</b>
<b>7.2. LA LUTTE CONTRE LA VACCINATION.</b>	<b>98</b>
<b>TROISIEME PARTIE ; VACCINATION ET SANTE PUBLIQUE</b>	<b>102</b>
<hr/>	

<b><u>1. MISE EN PLACE D'UNE POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE</u></b>	<b><u>103</u></b>
1.1. ÉVALUER L'INTEGRATION D'UN NOUVEAU VACCIN DANS LE CALENDRIER VACCINAL.	103
1.2. LES MODALITES D'INTEGRATION D'UN NOUVEAU VACCIN DANS LA POLITIQUE VACCINALE	104
1.3. LE SUIVI D'UNE POLITIQUE VACCINALE.	106
<b><u>2. DROIT EN VACCINATION ET OBLIGATION VACCINALE</u></b>	<b><u>108</u></b>
2.1. LA FRANCE ET L'OBLIGATION VACCINALE	108
2.2. DISCUSSION SUR LES ELEMENTS FAVORABLES ET DEFAVORABLES DES CONSEQUENCES ETHIQUES ET JURIDIQUES DE L'ABROGATION DE L'OBLIGATION VACCINALE.	111
<b><u>3. LA VARIOLE, PREMIERE MALADIE INFECTIEUSE ERADIQUEE GRACE A LA VACCINATION</u></b>	<b><u>113</u></b>
3.1. LES PREMIERES MESURES DE SANTE PUBLIQUE APPLIQUEES A LA VARIOLE	113
3.2. LA MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME INTENSIF D'ERADICATION DE LA VARIOLE PAR L'OMS (1967-1979)	114
<b><u>4. LA POLIOMYELITE, PROCHAINE MALADIE ERADIQUEE GRACE A LA VACCINATION ?</u></b>	<b><u>116</u></b>
4.1. LES FACTEURS DE MODIFICATION DE L'EPIDEMIOLOGIE	116
4.2. LA STRATEGIE VACCINALE	117
4.3. LE CHOIX DES VACCINS.	118
4.4. PAYS ENCORE ENDEMIQUES : POURQUOI ?	119
4.4.1. L'AFGHANISTAN ET LE PAKISTAN.	120
4.4.2. L'INDE	121
4.4.3. LE NIGERIA.	121
4.5. LA STRATEGIE POST-ERADICATION ET LES PROBLEMES POSES	122
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>124</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>125</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>132</u></b>



## SERMENT DE GALIEN

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

---

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



## LA VACCINATION : HISTOIRE ET CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES

Julie LECLERC

---

Les vaccins restent aujourd'hui un des piliers de la médecine moderne.

On leur attribue souvent une bonne part de l'augmentation de l'espérance de vie au cours des cent dernières années et ils représentent, avec la sérothérapie, un des fondements de la révolution médicale.

Le principe de la vaccination, exposé par Pasteur en 1881, était d'une grande simplicité : exposer à une forme atténuée de la maladie pour prémunir de la forme grave. Ce terme a été proposé en l'honneur de Jenner et de la vaccine.

La découverte des vaccins a initié une des interventions les plus efficaces des politiques de santé publique, à l'échelle individuelle et collective, marquée par l'éradication de la variole, près de cent ans après la découverte du vaccin.

Après plus d'un siècle de recherches, les vaccins sont de plus en plus utiles, tant dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

Mais dans la mesure où les épidémies meurtrières ont disparu et que certaines maladies infectieuses sont en voie d'extinction, il est difficile de faire comprendre à la population la nécessité de vacciner les enfants contre un risque qui semble devenir mineur.

---

Infectiologie – Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, 142 p.

---