

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 10 avril 2024

Par

DESPIAU-PUJO Marie

Née le 16 avril 1995 à Castres (81)

**Les différentes méthodes de vaccination : de l'origine des vaccins
jusqu'à leurs développements actuels**

Thèse dirigée par le professeur Alexis DESMOULIERE

Examineurs :

Monsieur Alexis DESMOULIERE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Limoges	Président
Madame Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHU Dupuytren, Limoges	Juge
Monsieur Laurent DURENGUE, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Mas Cerise, Feytiat	Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 10 avril 2024

Par

DESPIAU-PUJO Marie

Née le 16 avril 1995 à Castres (81)

**Les différentes méthodes de vaccination : de l'origine des vaccins
jusqu'à leurs développements actuels**

Thèse dirigée par le professeur Alexis DESMOULIERE

Examineurs :

Monsieur Alexis DESMOULIERE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Limoges	Président
Madame Sylvie ROGEZ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie et CHU Dupuytren, Limoges	Juge
Monsieur Laurent DURENGUE, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Mas Cerise, Feytiat	Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur Alexis Desmoulière, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accompagné et de vous être impliqué dans la rédaction de cette thèse. Votre patience, vos conseils, vos corrections et vos encouragements m'ont permis d'aboutir à ce travail.

A Madame Sylvie Rogez, pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour vos enseignements pendant toutes ces années à la faculté.

A Monsieur Laurent Durengue, pour avoir accepté de prendre part à ce jury. Merci pour tes conseils et ta confiance à la pharmacie.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien et votre encouragement tout au long de ces années d'études et d'avoir tout fait pour que je réussisse (jusqu'à participer à mes innombrables déménagements). Je n'en serai pas arrivée là sans vous, ma réussite est aussi la vôtre. Merci maman pour toutes ces glacières de petits plats et merci papa pour ton insistance sur cette soutenance de thèse.

A mon frère Paul, à Nina et Marlène, merci d'avoir été à mes côtés jusqu'au bout grâce à cette complicité que je ne veux jamais perdre. Merci de m'avoir encouragée.

A mes grands-parents, Mamie, Bonne maman et Bon papa, merci pour tout ce que vous m'avez apportés et votre soutien encore présent. A Papi, merci pour nos skype du dimanche, je sais que, d'où tu es, tu es fière de mon parcours.

A mes tantes, Nathalie et Sophie, qui par leurs nombreux appels, ont su m'épauler et me motiver dès que j'en avais besoin.

A tous les autres membres de ma famille, vous êtes nombreux et je vous remercie d'avoir cru en moi.

A Alexis, je ne pense pas avoir les bons mots pour te dire à quel point je te dois énormément. Merci de m'avoir supportée toutes ces années, d'avoir été aux petits soins pour moi et de m'avoir aidée autant que tu le pouvais en croyant en moi. Je suis heureuse que Limoges ait permis de nous rencontrer. Maintenant que cette thèse est enfin finie, place à cette vie à trois avec notre petit Antoine. Je t'aime.

A mes amis,

A Pauline, ma sœur de cœur, depuis nos 6 ans et nos goûters à la zone verte du lotissement, Ces quelques lignes ne suffiront pas pour te dire à quel point je te suis reconnaissante. Merci de m'avoir accompagnée, d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été à mes côtés bien que je sois à 300km dans le nord. Tu as toujours su me comprendre et me remonter le moral quand ça n'allait pas. Merci pour la confiance que tu m'as portée et que tu me portes encore en étant la marraine de la jolie Ava.

Aux toulousains, Marine, Andy, Benjamin, Thibault B, Alexis et Thibault Y. Merci d'avoir été présents pour moi lors de mes séjours à Toulouse et d'avoir su rendre ma vie plus joyeuse. Merci d'avoir entendu tant de fois que j'allais bientôt avoir fini ma thèse.

Aux limougeauds, Marion, Marine, Camille, Emma, Mathieu et Robin. Merci pour nos soirées bar, raclette, quizz, karaoké... qui m'ont fait apprécier ma vie étudiante. A nos prochaines sorties.

A mes petites pharmaciennes,

A Nathalie, mon binôme depuis le début des études. Merci d'avoir été là à chaque moment et surtout pendant nos longs appels.

A Mélanie, mon binôme de bifurcation d'études, ma copie de travail. Merci pour ce soutien et cette aide après le concours et surtout, merci d'être, en plus de mon amie, ma collègue à la pharmacie.

A Laetitia, merci pour ces années d'études avec ce fameux concours et pour nos bières de fin d'après-midi au Kopé.

A Marion, merci pour cette fin d'étude ensemble qui fut plus joyeuse avec toi.

Ces années d'études n'auraient pas été pareilles sans vous.

A mes rencontres professionnelles,

A Mr Lépine, merci de m'avoir fait confiance à l'officine et de m'avoir permis d'apprendre beaucoup de choses.

A l'équipe du Mas Cerise, merci pour votre soutien et votre bonne humeur au travail.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARN : Acide RiboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BCR : *B Cell Receptor*
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
Covid-19 : *Coronavirus Disease 2019*
Dr : Docteur
DTP : Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite
HAS : Haute Autorité de Santé
HPV : Papillomavirus Humain
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
J.C. : Jésus Christ
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
Protéine S : Protéine *Spike*
ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
TCR : *T Cell Receptor*
Th1 : lymphocyte T *helper* de type 1
Th2 : lymphocyte T *helper* de type 2
VIH : Virus de l'ImmunoDéficiency Acquis
VLP : *Virus Like Particles* (pseudo-particules virales)
VZV : Virus Varicelle-Zona

Table des matières

Introduction.....	15
I. L'histoire du vaccin.....	16
I.1. Principales étapes marquantes de la vaccinologie.....	17
I.2. Naissance du concept de la vaccination : la variole et Edward Jenner.....	18
I.2.1. La variole.....	18
I.2.2. La variolisation et la naissance de la vaccination (1796).....	19
I.3. Louis Pasteur : l'atténuation du choléra et le vaccin contre la rage.....	21
I.3.1. Le vaccin contre le choléra des poules (1879).....	21
I.3.2. Le vaccin contre le charbon des moutons (1881).....	22
I.3.3. Le vaccin contre la rage (1885).....	23
I.4. Albert Calmette et Camille Guérin : la tuberculose et le BCG (1921).....	25
I.5. La fin du XIX ^{ème} siècle et le XX ^{ème} siècle.....	27
I.5.1. Le vaccin contre le choléra (1892).....	27
I.5.2. Le vaccin contre la fièvre typhoïde (1896).....	28
I.5.3. Les vaccins contre la diphtérie (1923) et le tétanos (1924).....	28
I.5.4. Le vaccin contre la coqueluche (1943).....	30
I.5.5. Les vaccins obtenus par culture cellulaire et sur œuf embryonné.....	31
I.5.6. Les vaccins vivants atténués.....	33
I.5.7. Les vaccins polysaccharidiques.....	35
I.5.8. Le génie génétique : le vaccin contre l'hépatite B (1976).....	37
I.6. La fin du XX ^{ème} siècle et le XXI ^{ème} siècle.....	38
II. Généralités sur le vaccin.....	44
II.1. Définition et principe d'un vaccin.....	44
II.2. Mécanisme du vaccin : immunologie.....	44
II.2.1. Principe général.....	44
II.2.2. Les cellules impliquées.....	46
II.2.2.1. Les cellules présentatrices d'antigène.....	46
II.2.2.2. Les lymphocytes.....	47
II.2.3. Principe détaillé.....	49
II.2.4. La formation des anticorps.....	51
II.3. Composition d'un vaccin.....	52
II.4. Voies d'administration d'un vaccin.....	53
II.5. Les effets indésirables d'un vaccin.....	54
III. Les différents types de vaccin.....	55
III.1. Les vaccins vivants atténués.....	55
III.2. Les vaccins inactivés entiers.....	55
III.3. Les vaccins à anatoxines.....	56
III.4. Les vaccins polysaccharidiques.....	56
III.5. Les vaccins par génie génétique.....	57
III.5.1. Les vaccins à ADN recombinant.....	57
III.5.2. Les pseudo-particules virales (VLP : <i>Virus Like Particles</i>).....	57
III.5.3. Les vaccins à ARN messager.....	58
III.5.4. Les vaccins à vecteur viral.....	59
IV. La vaccination en France et le rôle du pharmacien.....	62

IV.1. Les vaccins disponibles en France	62
IV.2. Le calendrier vaccinal en fonction des populations.....	64
IV.2.1. Les vaccinations obligatoires.....	65
IV.2.2. Les vaccinations recommandées	66
IV.2.3. Les vaccinations des femmes enceintes et des patients immunodéprimés	71
IV.2.4. Les vaccinations des professionnels de santé	73
IV.2.5. Interchangeabilité des vaccins	74
IV.3. La place du pharmacien dans la vaccination	76
IV.3.1. Les vaccinations contre la grippe et la Covid-19 à l'officine	77
IV.3.2. Les autres vaccinations à l'officine	82
Conclusion.....	85
Références bibliographiques.....	86
Serment De Galien.....	94

Table des illustrations

Figure 1 : Frise chronologique avec les étapes marquantes des premières découvertes de la vaccinologie.....	17
Figure 2 : Edward Jenner réalisant la première vaccination contre la variole en 1796.....	20
Figure 3 : La vaccination gratuite contre la variole dans le grand hall du Petit Journal avec la vache.....	21
Figure 4 : Vaccination contre le charbon des moutons à Pouilly-le-Fort par Louis Pasteur...	22
Figure 5 : La vaccination de Joseph Meister contre la rage en présence de Louis Pasteur en juillet 1885.	24
Figure 6 : La vaccination de Jean Baptiste Pupille contre la rage en présence de Louis Pasteur en octobre 1885 dans le journal du 7 novembre 1885 « l'illustration ».....	24
Figure 7 : Mécanisme simplifié de l'organisme en réponse à une infection.....	44
Figure 8 : L'immunité adaptative de manière simplifiée.	45
Figure 9 : Rencontre entre un peptide antigénique porté les molécules du CMH d'une cellule dendritique et un lymphocyte T naïf.	46
Figure 10 : Les lymphocytes T CD4 et CD8 avec leur récepteur et leurs marqueurs.....	48
Figure 11 : Schéma détaillé de la réponse adaptative avec la réponse humorale sur la gauche et la réponse cellulaire sur la droite.....	50
Figure 12 : Production d'anticorps lors des phases primaire et secondaire.....	51
Figure 13 : Couches de la peau concernées par les différentes vaccinations.	53
Figure 14 : Fonctionnement des vaccins à ARN messenger et à vecteur viral.....	60
Figure 15 : Calendrier 2023 simplifié des vaccinations.....	65
Figure 16 : Graphique représentant les vaccins contre la grippe administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine entre octobre 2021 et décembre 2023.....	78
Figure 17 : Graphique représentant les vaccins contre la Covid-19 administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine entre juillet 2021 et décembre 2023.	80
Figure 18 : Questionnaire sur la vaccination contre la grippe et la Covid-19 dans une officine durant le mois de décembre 2022.....	81
Figure 19 : Diagrammes des réponses aux questions 1 à 5 du questionnaire sur la vaccination.	82
Figure 20 : Graphique représentant les vaccins prescrits sur ordonnance par un autre professionnel de santé et administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine à Feytiat (87) entre janvier et décembre 2023.	83
Figure 21 : Graphique représentant les vaccins prescrits et administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine à Feytiat (87) entre août et décembre 2023.	84

Table des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de vaccins.	61
Tableau 2 : Les vaccins monovalents disponibles en France.	63
Tableau 3 : Les vaccins combinés disponibles en France.	64
Tableau 4 : Les vaccinations obligatoires avant l'âge de 2 ans.	66
Tableau 5 : Les vaccins obligatoires et conseillés jusqu'à l'âge de 2 ans.	67
Tableau 6 : Les vaccins interchangeables.	75

Introduction

La vaccination, qui consiste à introduire un agent extérieur à l'organisme afin d'engendrer une réaction immunitaire positive contre une maladie, date d'environ 200 ans et est, de nos jours, un élément indispensable de la médecine. Malgré le fait que la vaccinologie soit une science complexe en constante évolution, elle est considérée comme un progrès majeur de la médecine.

En effet, les vaccins permettent de faire reculer un grand nombre de maladies et surtout d'éradiquer certaines d'entre elles. Ils sont donc un atout majeur dans la lutte contre de nombreuses maladies et ont un rôle dans la médecine préventive. On peut donc leur donner une part, quant à l'allongement de l'espérance de vie observé ces dernières années. C'est ainsi que, de nos jours, la plupart des maladies infectieuses ont été éliminées grâce à la vaccination.

Cela passe par de nombreuses recherches qui permettent de voir émerger de nouveaux vaccins ou d'améliorer des vaccins déjà existants pour renforcer la lutte contre des maladies comme l'hépatite B ou le papillomavirus.

La recherche médicale sur les vaccins continue et évolue beaucoup. L'actualité des recherches vaccinales se focalise surtout sur des maladies jusque-là incurables ou connues depuis peu de temps ou encore des maladies à mortalité très élevée.

A l'heure actuelle, la vaccination nous fait oublier que bon nombre de maladies infectieuses furent un problème majeur de santé publique. Cependant, il reste beaucoup de maladies qu'il n'a pas encore été possible de prévenir grâce à la vaccination.

Régulièrement, de nouvelles menaces infectieuses apparaissent et la Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) en est l'exemple type depuis son arrivée il y a plus de deux ans. Il m'apparaît donc important, en tant que professionnel de santé, d'aborder ce sujet en intégralité et en englobant l'actualité vaccinale, afin de mieux guider mes patients.

L'objectif de ce travail est donc d'évoquer la vaccination en abordant les différents types de vaccins. Dans un premier temps, je retracerai l'histoire des vaccins. Dans un deuxième temps, et afin de mieux comprendre le sujet, je définirai le vaccin et détaillerai les aspects immunologiques. Dans un troisième temps, je décrirai les types de vaccins existants. Dans un quatrième temps, j'aborderai les nouveaux vaccins développés contre la Covid-19. Enfin, pour finir, nous parlerons des vaccinations en France et du rôle des pharmaciens.

I. L'histoire du vaccin

L'histoire de la vaccination débute réellement avec la variolisation d'Edward Jenner mais elle a été précédée par des recherches et un développement antérieur. En effet, plusieurs années avant J.C., des maladies sévères étaient déjà observées, comme la peste lors des premières dynasties égyptiennes et dans les épopées babyloniennes de Gilgamesh (2000 av J.C.) ainsi que la poliomyélite retrouvée sur la momie du roi Mineptah-Siptah (1200 av J.C.).

La prévention des maladies infectieuses est très ancienne. Dès l'Antiquité, il a été remarqué que les personnes atteintes pour la première fois d'une maladie ne retombaient pas malades. Cette résistance à une récurrence était connue pour la peste par exemple, comme l'avait décrit Thucydide lors de la grande peste en 400 av J.C.

De plus, dans l'antiquité, les Chinois, dont Zhang Lu, ont imaginé un moyen de prévention contre la variole. Mais l'ère de la vaccination débute réellement avec Edward Jenner et ses travaux d'immunisation sur la variole à la fin du 18^{ème} siècle. C'est l'exemple le plus frappant qui a permis l'éradication de la variole dans le monde.

C'est ensuite au 19^{ème} siècle que les travaux de Louis Pasteur sur le choléra et sur la rage ont fait progresser la discipline des vaccins atténués et ont permis d'intégrer le principe de la vaccination. Plusieurs années plus tard, Albert Calmette et Camille Guérin firent naître le vaccin contre la tuberculose.

Mais c'est au 20^{ème} siècle que la vaccinologie s'accélère. En effet, de nombreuses recherches et découvertes se firent concernant la vaccination avec la découverte des vaccins contenant des anatoxines, mais aussi les techniques de cultures cellulaires, les vaccins à plusieurs valences et surtout, le génie génétique, utilisant l'ADN recombinant. On est donc passé de vaccins avec des micro-organismes entiers à des vaccins contenant seulement quelques parties de ce micro-organisme : les vaccins contenant les substances issues de l'enveloppe bactérienne en sont l'exemple.

De nos jours, les recherches concernant la vaccination sont permanentes afin de lutter contre les maladies émergentes ou les maladies déjà connus : la Covid-19, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)... (1,2,3)

I.1. Principales étapes marquantes de la vaccinologie

Nous allons commencer par introduire les différentes découvertes vaccinales afin d'avoir une vue d'ensemble des maladies bénéficiant de l'existence d'un vaccin. La figure suivante rassemble, dans l'ordre chronologique, les étapes marquantes de la vaccinologie (Figure 1). (4,5)

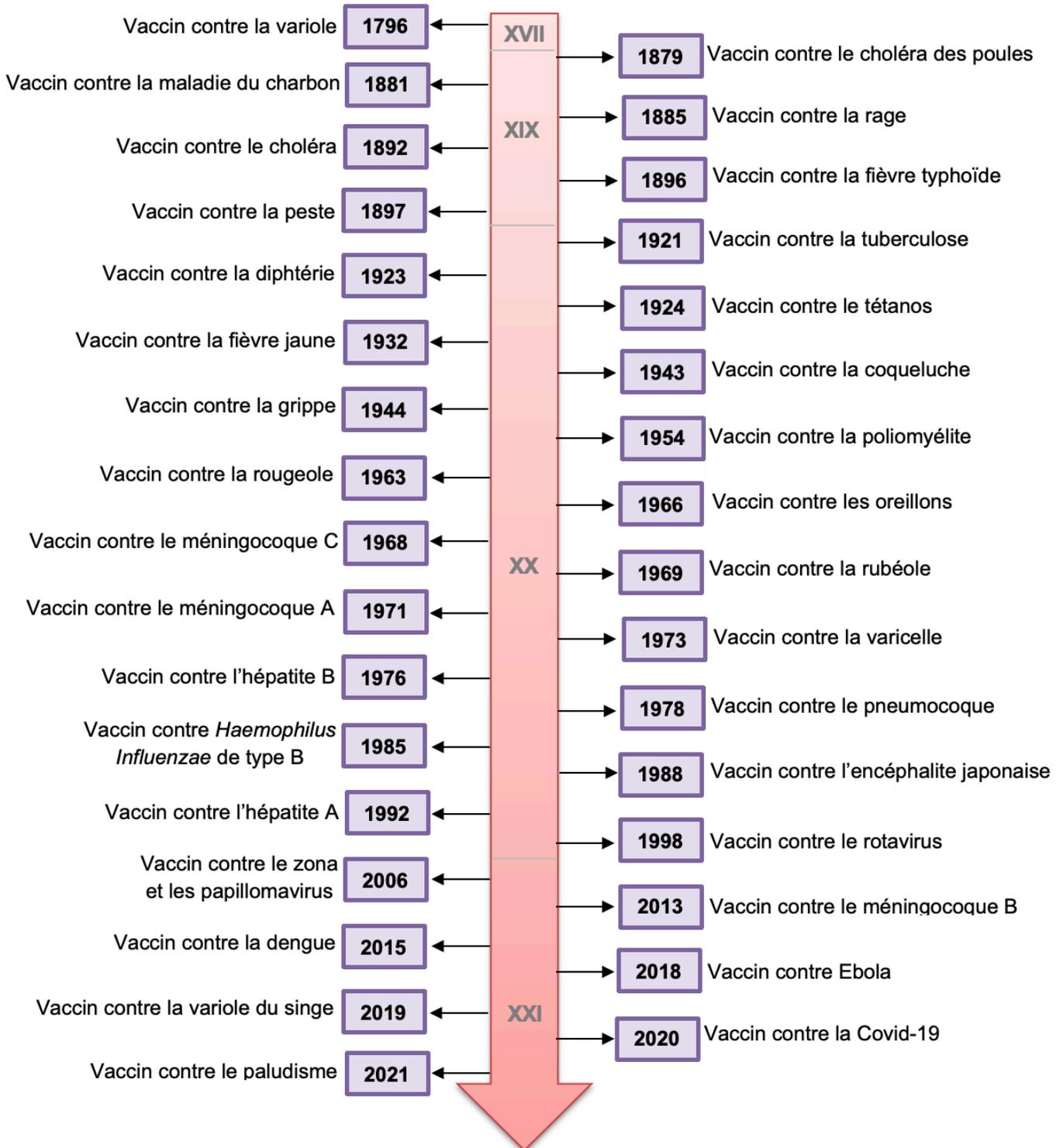


Figure 1 : Frise chronologique avec les étapes marquantes des premières découvertes de la vaccinologie

I.2. Naissance du concept de la vaccination : la variole et Edward Jenner

Le principe de l'immunité acquise dans la prévention des différentes maladies débute avec l'ère de la variolisation et donc avec Edward Jenner au 18^{ème} siècle. Il est le premier à avoir développé et utilisé une alternative à la variolisation en découvrant la vaccination.

I.2.1. La variole

La variole, aussi appelée petite vérole, est une maladie ancienne, décrite pour la première fois en 326 par le chinois Ko-Hong. En effet, les premières descriptions de la variole datent du IV^{ème} siècle en Chine et du X^{ème} siècle en Asie du Sud-Ouest. Mais la maladie fut retrouvée en Occident au 16^{ème} siècle puis en Europe au 18^{ème} siècle.

Elle est devenue une maladie redoutable, responsable d'épidémie, du fait de sa mortalité importante dont on lui associera la mort du pharaon Ramsès V : 400 000 personnes mouraient chaque année, en Europe, de la variole au 18^{ème} siècle. En France, elle tua plus de 200 000 personnes dans les années 1870-1871.

C'est est une maladie virale humaine très contagieuse, transmise par inhalation d'un poxvirus. Elle fait apparaître des pustules sur le corps, des lésions d'épaississement de la peau et enfin des cicatrices.

On distingue deux types de variole : la variole majeure, la plus typique, était responsable de 20% de mortalité chez les personnes non vaccinées et la variole mineure dont la mortalité ne dépassait pas 1%. Mais on trouve aussi deux cliniques de cette variole difficiles à reconnaître en l'absence de lésions cutanées : la forme hémorragique et la forme maligne.

L'incubation d'environ 12 jours, est suivie d'un stade infectieux avec des frissons, une fièvre importante, des céphalées et un état général affaibli. Trois jours après apparaît l'éruption cutanée avec, tout d'abord, des macules (lésions plates), puis des papules (lésions douloureuses, fermes et surélevées), puis des vésicules (remplies de liquide clair) et enfin des pustules (remplies de pus) au niveau des muqueuses de la bouche, du pharynx et du visage, pouvant atteindre ensuite les bras et les membres inférieurs. Les pustules font apparaître des croûtes en deux semaines qui pourront laisser des cicatrices lors de leur chute.

La maladie est essentiellement contagieuse dans les 7 à 10 jours suivant l'apparition de l'éruption cutanée et c'est lorsque les croûtes apparaissent que l'infectiosité diminue.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif contre la variole mais la vaccination préventive, obligatoire de 1902 à 1984, a permis son éradication, approuvée en 1980. (2,6,7)

I.2.2. La variolisation et la naissance de la vaccination (1796)

Une observation importante a été faite concernant la variole. En effet, si une personne guérissait de cette maladie, elle n'aurait jamais de récurrence. Cette constatation donna l'idée au Dr Zhang Lu en 1693 de stimuler une primo-infection de la variole en l'inoculant à une personne saine : il suffisait de prélever des sérosités des pustules d'un cas bénin, généralement un enfant, et de l'inoculer par des petites incisions. Cette pratique fut expérimentée dans de nombreux pays avec différentes méthodes d'inoculation : des cotons de pus ou de squames de pustules mis dans les narines ou encore le fait de faire porter les vêtements contaminés.

Cette variolisation se retrouva le long de la route de la soie où la femme de l'ambassadeur du Royaume-Uni à Constantinople, Lady Mary Wortley Montagu, ramena cette technique à Londres en 1721. Elle fut pratiquée en France en 1748 par le Dr Théodore Tronchin sur la famille royale. Cette pratique, devenue courante en Europe, n'était cependant pas sans danger : l'inoculation par scarification de pus de pustules provoquait des cas graves de varioles ou des surinfections, et entretenait la circulation du virus, malgré une baisse de la mortalité. C'est alors que cette technique d'inoculation de la variole a laissé place à l'inoculation de la vaccine.

Edward Jenner (1749 – 1823), médecin de campagne anglais, va venir chambouler la médecine. Il découvre la « vaccine » (ou cowpox en anglais) qui est une maladie bénigne des vaches ressemblant à la variole en se manifestant par des pustules sur les mains des fermières et sur les mamelles des animaux. Il remarque que les fermières étant en contact régulier avec ce virus de la vaccine ne tombaient pas malades de la variole lors des épidémies. Il eut alors l'idée, en 1796, de contaminer un patient avec la vaccine.

C'est le 14 mai 1796 qu'il tente pour la première fois d'éprouver sa théorie. La fermière Sarah Nelmes, qui possédait une vache nommée Blossom qui venait d'avoir la vaccine, présentait une éruption sur la main. Edward Jenner prit alors le contenu d'une pustule de Sarah afin de l'inoculer par scarifications sur le bras de James Phipps, âgé de 8 ans et n'ayant jamais eu la variole. L'enfant eut un peu de fièvre, des vésicules, des pustules et quelques adénopathies avant de se rétablir complètement au 10^{ème} jour. Cette première étape montra que la vaccine n'était pas seulement transmissible de la vache à l'homme mais aussi de l'homme à l'homme. La seconde étape a consisté en une inoculation de la variole afin de mettre en avant le caractère protecteur de la vaccine. C'est alors que le 1^{er} juillet 1796, Sarah et James subirent l'inoculation de la variole sans jamais contracter cette maladie (Figure 2). Edward Jenner répète alors cette vaccination de bras en bras en prélevant le pus des pustules de l'enfant pour l'inoculer à une autre personne. (1,2,8,9)



Figure 2 : Edward Jenner réalisant la première vaccination contre la variole en 1796.

Peinture de Gaston Mellingue. Académie de Médecine, Paris, France / bridgemanimages.com

Ces expériences lui permirent de publier ses résultats, d'expliquer la procédure dans un ouvrage « vaccination » publié en 1798 et de donner naissance au mot « vaccination ». Il s'en suivit une vaccination rapide en Europe avec des campagnes de vaccination notamment en France. Les premières vaccinations en France débutent en 1799 et le fils de Napoléon, roi de Rome, en bénéficiera. Les vaccinations ne cessent d'augmenter et passent de 150 000 en 1806 à 750 000 en 1812 avec une diminution des décès qui passent de 50 000 (ou 80 000) à 2 000 décès. Il est observé, chez les pays pratiquant la vaccination, une diminution de la mortalité de 10% à 1%. (6)

Mais le fait de vacciner de bras en bras restait à l'origine de la transmission d'infections comme la syphilis ou l'hépatite. De plus, le vaccin perdait peu à peu de son efficacité et l'absence de rappel engendrait une baisse de protection : des épidémies sont alors réapparues comme en 1870 avec 200 000 morts en France. Ainsi, la technique de deux chercheurs, Michèle Troia et Gennato Galbiati, développée depuis 1804, fut approuvée en 1865 : les vaccinations se font par des prélèvements de pus de pustules réalisés directement sur des génisses afin de diminuer le risque de contaminations interindividuelles (Figure 3). (6,8)

D'autres améliorations seront mises en place par la suite comme l'ajout de glycérine comme stabilisateur pour prolonger la conservation du vaccin. (8)



Figure 3 : La vaccination gratuite contre la variole dans le grand hall du Petit Journal avec la vache.
 Sarlangue Jean. *Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. Perfectionnement en Pédiatrie* (2022)

I.3. Louis Pasteur : l'atténuation du choléra et le vaccin contre la rage

I.3.1. Le vaccin contre le choléra des poules (1879)

Louis Pasteur (1822 – 1895) est un docteur en sciences français qui, après avoir découvert le staphylocoque et le streptocoque, a inventé le mot « vaccin ». Il partit de l'idée que l'agent infectieux de la vaccine était une forme atténuée de la variole. Ainsi, chaque agent pathogène pouvait être atténué et provoquer une immunisation contre celui-ci : mais cela restait à prouver.

En 1879, il étudie alors le rôle des microbes dans l'apparition des maladies contagieuses sur des animaux d'élevage : le choléra des poules. Cette infection provoque une sécrétion de mucus par le bec, un enfllement des articulations, un manque d'appétit, des saignements et la mort. Il prouve que le choléra des poules est dû à une bactérie, la *Pasteurella multocida*, qu'il isolera et dont il fera des cultures dans du bouillon de poule. Absent quelques temps, ce n'est que quelques semaines plus tard qu'il administre ces cultures à des volailles qui soit tombèrent malades sans en mourir, soit ne présentèrent aucun symptôme. Il eut ensuite l'idée d'inoculer une seconde fois une culture mais qui, cette fois, sera constituée de germes frais et virulents : les poules résistent et ne sont pas infectées une nouvelle fois.

Il constata que la bactérie a perdu sa virulence lors de sa culture par l'exposition à l'oxygène de l'air. Ainsi, tout agent infectieux qu'on inactiverait pourrait devenir un vaccin. Il crée alors le premier vaccin vivant atténué artificiel. (1,8)

Il énonce en 1881 le principe des vaccins, plus précisément des vaccins vivants atténués : « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ». (8)

I.3.2. Le vaccin contre le charbon des moutons (1881)

Après le vaccin vivant atténué contre le choléra des poules, Louis Pasteur voulu démontrer sa découverte sur d'autres agents infectieux. Il décida de poursuivre ses recherches sur la maladie du charbon qui touchait les ovins et les bovins. Cette maladie due à une bactérie sporulée, le *Bacillus anthracis*, était un fléau qui décimait les troupeaux. Elle se manifestait par une fièvre importante, un sang tout noir et une mort par septicémie.

Il suggère que l'on injecte à des moutons la bactérie atténuée de la maladie du charbon, permettant ainsi de les protéger par un vaccin. Il commence par atténuer la bactérie de la même manière que le choléra des poules, c'est-à-dire en la cultivant par exposition à l'air. Mais c'est une bactérie sporulée qui se différencie en une forme de survie, les spores, lorsque les conditions deviennent défavorables à sa croissance. Il se rend compte alors qu'à une température supérieure à 42°C, la sporulation ne se fait plus. Il diminue la virulence de la bactérie à température élevée et par l'oxygène de l'air, et Charles Chamberland lui fait ajouter du bichromate de potassium pour éviter la sporulation : c'est un vaccin animal atténué contre la maladie du charbon.

Il mit en application ses expériences en 1881 à la ferme de Pouilly-le-Fort sur 50 moutons (Figure 4). Il injecta une dose de vaccin à seulement 25 moutons. Au bout de 12 jours, il inocula la bactérie virulente et non atténuée du charbon aux 25 moutons préalablement traités et à 25 moutons non traités. Les résultats se confirmèrent : les 25 moutons vaccinés ont survécu alors que les 25 non vaccinés sont morts. Alors, la théorie du vaccin vivant atténué fut de plus en plus acceptée. (1,9,10)



Figure 4 : Vaccination contre le charbon des moutons à Pouilly-le-Fort par Louis Pasteur.

<http://ecolepouilly.free.fr/pasteur.htm>

I.3.3. Le vaccin contre la rage (1885)

Dans les années 1880, Louis Pasteur souhaite orienter sa méthode du vaccin vivant atténué à une maladie humaine : il s'intéresse alors à la rage.

La rage est une maladie qui touche à la fois l'homme et l'animal et qui est toujours présente dans le monde. C'est un virus de la famille des rhabdovirus qui reste mortel : on décompte 59 000 décès tous les ans dans le monde, en particulier en Afrique et en Asie. Le principal réservoir de transmission est le chien mais la chauve-souris peut en être un aussi. Ce virus se transmet par la salive des animaux infectés par contact direct lors d'une morsure, d'une griffure ou d'un léchage. Il a une affinité pour le système nerveux et affecte le fonctionnement des neurones avec de l'agitation et des retentissements cardiaque, respiratoire et neuropsychiatrique. Lorsque les signes apparaissent, l'évolution est fatale jusqu'au coma et la mort. (11)

Avant de créer un vaccin, il faut être capable d'isoler le virus responsable mais cela était impossible du fait de la faible résolution des microscopes à l'époque. En effet, ce n'est qu'en 1931 que Joseph Lennox Pawan pu mettre en évidence le virus.

Louis Pasteur doit donc cultiver ce virus et, pour cela, il comprit rapidement que ce virus se localisait dans le système nerveux des animaux. Il tente d'abord d'inoculer une partie du cerveau d'un chien enragé dans le système nerveux d'un autre chien mais le chien inoculé meurt. Il décide alors d'essayer de cultiver le virus en le transférant de lapins en lapins, et non des chiens, car ils sont plus inoffensifs. Il va leur inoculer le virus rabique, prélevé dans le système nerveux, au plus proche du cerveau. Lorsque le lapin meurt, il va lui prélever de son système nerveux pour l'inoculer à un autre lapin et ainsi de suite, jusqu'à ce que la moelle épinière du lapin enragé devienne une culture du virus.

Cependant, cette culture du virus de la rage restait toujours autant virulente. Il fallait donc arriver à atténuer le virus. Il décide alors de suspendre les moelles des lapins enragés dans des flacons privés d'humidité et exposés à l'air. Au fur et à mesure des jours, la virulence diminue bien jusqu'à devenir nulle au bout d'une dizaine de jours. Il commence alors des essais sur des chiens ayant subi une morsure par un animal enragé. Il leur injecte les moelles de lapin atténuées et inoffensives de 14 jours puis des moelles qui seront de plus en plus virulentes chaque jour, jusqu'à être pleinement virulente et datant de la veille : les chiens ne déclarent pas la rage. Il démontre alors que le chien arrive à obtenir une immunité contre l'accès de rage après s'être fait mordre. (1,8)

C'est le 6 juillet 1885 que Louis Pasteur autorise, pour la première fois, l'injection de son vaccin à un garçon de neuf ans, Joseph Meister qui venait d'être mordu 14 fois par un chien enragé (Figure 5). Malgré qu'il n'ait pas encore fait d'essai sur l'homme, la maman du

jeune enfant insista car, pour elle, c'était sa seule chance d'en guérir. Louis Pasteur, n'étant pas médecin, autorise le docteur Jacques-Joseph Grancher à inoculer dans l'hypochondre du garçon, une suspension de moelle de lapin mort de rage conservée depuis 15 jours. Il aura ensuite douze injections avec des moelles de plus en plus fraîches et virulentes jusqu'au 16 juillet, la dernière datant de vingt-quatre heures et étant pleinement virulente. L'enfant ne développa jamais la maladie et fut considéré indemne le 21 août suivant. Il devient alors le premier humain vacciné. (8)



Figure 5 : La vaccination de Joseph Meister contre la rage en présence de Louis Pasteur en juillet 1885.

<https://phototheque.pasteur.fr>

Louis Pasteur eut une seconde opportunité d'expérimenter son vaccin en octobre 1885 sur un jeune de 15 ans, Jean Baptiste Pupille, ayant été mordu également par un chien enragé (Figure 6). Cette deuxième vaccination eut un impact important car, par la suite, de nombreux patients mordus vinrent, même de l'étranger, se faire vacciner.



Figure 6 : La vaccination de Jean Baptiste Pupille contre la rage en présence de Louis Pasteur en octobre 1885 dans le journal du 7 novembre 1885 « l'illustration ».

Sarlangue Jean. Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. Perfectionnement en Pédiatrie (2022)

Cependant, Louis Pasteur ne fut pas soutenu de façon unanime. Il fut parfois accusé de donner la rage au lieu d'empêcher sa contamination. De plus, il ne savait pas si ces vaccins étaient sans danger et si les chiens enrégés souffraient réellement de la rage.

Mais il reste un pionnier de la vaccination car il a prouvé qu'il était possible de se protéger contre des maladies infectieuses en passant par l'injection de germes atténués, et non par une souche proche de celle qui provoque la maladie. Cette méthode permet de provoquer une maladie bénigne inapparente engendrant une immunité durable.

La vaccination contre la rage fut une avancée majeure car il s'agissait de la première exploitation du procédé d'atténuation sur l'homme et ainsi de la création du premier vaccin humain à virus atténué. (1,8)

I.4. Albert Calmette et Camille Guérin : la tuberculose et le BCG (1921)

Après qu'Edward Jenner et Louis Pasteur aient amorcé les recherches sur la vaccination, d'autres chercheurs décidèrent de se pencher sur la tuberculose : Albert Calmette (1863 – 1933) et Camille Guérin (1872 – 1961).

C'est une maladie infectieuse très ancienne car des stigmates furent retrouvés, entre 5 000 et 3 000 avant J.C., sur des squelettes, ainsi que vers 1 000 avant J.C. sur des momies égyptiennes. Cependant, ce n'est qu'en 1882 que le bacille tuberculeux fut découvert et isolé par Robert Koch (1843 – 1910) dont il en donna le nom : le bacille de Koch.

La tuberculose est un problème de santé publique. C'est une infection qui a fait énormément de morts et qui fut à l'origine d'épidémies dont une entre 1780 et 1850 en Europe avec une forte mortalité. Elle est due à une bactérie : le *mycobacterium tuberculosis*. Elle se transmet de façon aérienne par de fines gouttelettes respiratoires. Elle peut atteindre, soit les poumons et être responsable d'une tuberculose pulmonaire avec de la toux accompagnée de sang, de la fièvre et une perte de poids, soit d'autres organes et être responsable d'une tuberculose extra-pulmonaire. (12)

Avant d'inspirer Albert Calmette et Camille Guérin, deux vaccins furent développés sans aboutir à des résultats satisfaisants. Tout d'abord, en 1902, Emil Von Behring (1854 – 1917) confectionna le « bovo vaccin » à partir de bacilles tuberculeux humains atténués en laboratoire durant six ans et demi puis desséchés sous vide. Le bacille était bien protecteur contre la tuberculose mais l'atténuation était de trop courte durée et le bacille pouvait redevenir virulent. C'est ensuite Robert Koch qui crée le vaccin « Tauruman » avec des bacilles tuberculeux humains et bovins atténués successivement dans des milieux glycélinés suivis d'une dessiccation. Mais les résultats n'étaient pas mieux que le « bovo vaccin ».

En 1908, Albert Calmette et Camille Guérin décidèrent de reprendre les méthodes d'Edward Jenner et de Louis Pasteur en se penchant sur la bactérie responsable de la tuberculose bovine, le *mycobacterium bovis*, qui pourrait protéger, après modification, d'une nouvelle infection. Il fallait donc qu'ils trouvent un milieu de culture adéquat pour rendre la virulence de la bactérie nulle. Le milieu de culture permettant la prolifération contenait des morceaux de pommes de terre cuits dans de la bile de bœuf pure, contenant 5% de glycérine et était maintenu à 38°C dans un excès de bile. Ils effectuaient, toutes les trois semaines, un repiquage des bacilles bovins ayant proliféré dans ce milieu pour les mettre dans un nouveau milieu. Ainsi, la virulence commença à diminuer au 30^{ème} passage et fut totalement supprimée après 230 passages successifs, durant treize ans. Afin de tester la virulence à chaque repiquage, les bactéries étaient administrées à de jeunes bœufs et ce n'est que la dernière culture qui ne rendit pas malades ces bœufs. Cette dernière culture leur conféra une immunité contre une infection tuberculeuse au bout de 30 jours après cette inoculation.

En juillet 1921, le premier essai de ce vaccin sur un humain est réalisé à Paris. Il s'agit d'un nourrisson en danger car sa maman était atteinte de tuberculose. L'injection des trois doses du vaccin, par voie orale, fut faite après la naissance et cela sauva le nourrisson car il ne développa jamais la tuberculose. Par la suite, de nombreux nourrissons furent vaccinés jusqu'en 1924 et la plupart restèrent tous en bonne santé et sans complications. Ce vaccin fut alors généralisé sous le nom de BCG pour Bacille de Calmette et Guérin et le premier centre de fabrication et de distribution gratuite du BCG fut créé à l'institut Pasteur en 1924.

De nombreux nourrissons continuèrent de se faire vacciner et les résultats étaient encourageants avec une baisse de la mortalité. Mais, le désastre de Lübeck en 1929 instaura un doute auprès des gens. Sur les 240 enfants vaccinés par voie orale avec le même lot du vaccin BCG, 72 sont morts de tuberculose et 127 ont développé une tuberculose mais en ont guéri. Mais la responsabilité du vaccin a pu être exclue ; en effet, une contamination accidentelle de la souche par un bacille tuberculeux humain, le *mycobacterium tuberculosis*, a été mise en évidence.

Par la suite, l'utilisation du BCG fut plus hésitante qu'avant, même si Albert Calmette recommandait sa prescription pour tous les enfants et non seulement ceux vivants dans des familles tuberculeuses. Ce vaccin deviendra obligatoire en France en 1950 afin d'engendrer une diminution de la mortalité liée à la tuberculose et de limiter les formes sévères. La généralisation du vaccin sera accompagnée d'un passage de la voie orale à la voie injectable : la protection obtenue grâce à la voie orale est plus tardive, plus irrégulière et moins intense que celle obtenue par voie injectable. Ainsi, ce vaccin devint un moyen de prévention efficace. (1,8,13)

I.5. La fin du XIX^{ème} siècle et le XX^{ème} siècle

La fin du XIX^{ème} siècle est marqué par l'arrivée des vaccins à base de germes entiers contre le choléra et la fièvre typhoïde. Il faut tout de même savoir qu'un vaccin, à germes tués par la chaleur, contre la peste a été développé en 1897 par Waldemar Haffkine à la suite de la découverte de la bactérie *Yersinia pestis* en 1894 par Alexandre Yersin. Il fut utilisé en Inde mais abandonné en raison d'un trop grand nombre d'effets indésirables.

I.5.1. Le vaccin contre le choléra (1892)

Le choléra est une maladie humaine due à la bactérie *Vibrio cholerae* qui fut isolée en 1854 par Robert Koch. Cette bactérie, très répandue, a été responsable de plusieurs épidémies en Europe. Elle se transmet par voie digestive lors d'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Cette bactérie sécrète une toxine qui agira dans l'intestin grêle entraînant de fortes diarrhées, une déshydratation et des vomissements. Elle fait encore 95 000 décès par an avec presque 3 millions de cas. C'est une maladie pouvant être limitée par des mesures d'hygiènes. (14)

Après la découverte de la bactérie, Jaime Ferran (1852 – 1929) décide de mettre au point un premier vaccin en 1884 qui sera critiqué mais ce n'est qu'en 1892, que Waldemar Haffkine (1860 – 1930) crée le vaccin contre le choléra, proche du précédent. Il cherchait à tuer ces vibrions avec la chaleur (à 39°C) ou le chloroforme. Afin de protéger contre une infection du choléra, il tenta d'injecter les bactéries atténuées aux animaux suivie d'une injection de bactéries virulentes. D'autres vaccins administrés par voie sous cutanée étaient atténués par la chaleur, le phénol ou le formol mais n'engendraient qu'une protection de courte durée et faible et furent retirés du marché en 1997. D'autres tentèrent d'utiliser des anticorps dirigés contre la toxine du choléra pour en faire un vaccin, mais cela n'apportait aucune protection par voie sous cutanée.

Comme la transmission du choléra est digestive, on se pencha, bien plus tard, sur une administration orale des vaccins pour avoir une meilleure protection. Un vaccin fut créé à l'aide d'extraits de surface du vibron du choléra qui étaient purifiés par filtration sur gel. En 1983, il induisait une protection de 80% lors d'une épidémie au Zaïre mais aucun essai ne fut fait par la suite. (1,15)

Vers 1985, un autre vaccin oral a été étudié en utilisant des bactéries entières tuées par la chaleur ou le formol, additionné de la sous-unité B de la toxine du choléra. Il engendrait une protection de 85% pendant les six premiers mois mais celle-ci diminuait jusqu'à 51% au bout de trois ans. Celui-ci est cependant encore utilisé de nos jours. (15)

I.5.2. Le vaccin contre la fièvre typhoïde (1896)

La fièvre typhoïde est une maladie humaine due à des bactéries dites salmonelles : *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *B* et *C*. La contamination est possible par les matières fécales et se produit lors d'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Elle se manifeste par une fièvre continue, des maux de tête, de l'anorexie et des douleurs abdominales pouvant entraîner la mort sans traitement antibiotique. De nos jours, 20 millions de cas sont recensés avec 200 000 morts par an dans le monde. (16)

Tout débute en 1888 avec André Chantemesse et son élève Fernand Widal qui prouvent que l'on peut immuniser des animaux contre la typhoïde en leur injectant des doses élevées de bacilles typhiques préalablement tués par la chaleur. Par la suite, des recherches furent faites par Almroth Wright et Richard Pfeiffer pour créer le premier vaccin contre la fièvre typhoïde en 1896 : le TAB (Typhoïde + paratyphoïde A et B). C'est un vaccin, utilisé par voie injectable, créé avec un mélange de salmonelles, *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi A* et *B*, inactivées par la chaleur et l'éthanol. Il fut utilisé en 1914 par l'armée française pour arrêter une épidémie dans les tranchées et faire baisser le nombre de contaminations. Mais il avait une efficacité incomplète et provoquer fréquemment quelques réactions générales.

De plus, des doutes apparaissaient car les mesures d'hygiène mises en place permettaient aussi de diminuer le nombre de cas. Des études furent menées afin d'évaluer l'efficacité de ce vaccin et elles oscillaient en fonction de la méthode d'inactivation : selon une inactivation par la chaleur et par l'alcool, par le phénol ou par l'acétone.

Il s'en suit d'autres recherches centrées sur un fragment de la capsule typhoïde portant l'antigène VI, qui est un sucre source de la virulence, découvert par Arthur Félix et Margaret Pitt en 1934. Après des essais ratés pour purifier et extraire cet antigène sans le dénaturer, c'est Kwei-Hay Wong et John C. Feeley qui réussissent en 1972 : c'est le premier vaccin injectable polysaccharidique contre la fièvre typhoïde. (1,2,8)

I.5.3. Les vaccins contre la diphtérie (1923) et le tétanos (1924)

Ce sont des vaccins à sous-unités utilisant des anatoxines. Celles-ci sont les toxines responsables de la maladie, qui sont modifiées afin de perdre leur toxicité et de conserver leurs propriétés immunogènes. Elles permettent ainsi de conférer une immunité grâce à la production d'anticorps par l'organisme pour lutter contre l'infection. Nous allons commencer par aborder le vaccin contre la diphtérie puis nous terminerons par celui contre le tétanos.

- La diphtérie :

La diphtérie est responsable d'épidémie depuis le XVI^{ème} siècle entraînant de nombreux décès. C'est une maladie causée par des corynebactéries (*Corynebacterium diphtheriae* et *Corynebacterium ulcerans*) qui produisent la toxine diphtérique. Elle est très contagieuse et se transmet par voie respiratoire avec les gouttelettes de salives. Elle provoque une angine, de la fièvre, un gonflement du cou, des maux de tête, des fausses membranes sur les amygdales, jusqu'à une asphyxie, des troubles cardiaques ou nerveux.

Son bacille a été découvert en 1883 par Edwin Klebs puis isolé en 1884 par Friedrich Loeffler, ce qui a donné son nom : le bacille de Klebs-Loeffler. En 1889, Emile Roux et Alexandre Yersin prouvent que la maladie est provoquée par la toxine qu'il produisait. (17)

Alors, en 1890, Emil Von Behring et Kitasato Shibasaburo décidèrent d'immuniser des animaux en les vaccinant avec des petites doses de cette toxine. Cela provoqua la mort de certains animaux mais certains survécurent : ils avaient produit des anticorps dans leur sang qui sont des antitoxines capables de neutraliser les toxines de ce bacille. Il décida d'utiliser le sérum des animaux ayant survécus et contenant les antitoxines, pour l'inoculer à un autre animal : cela engendra une résistance à la diphtérie lors de l'injection simultanée de la toxine diphtérique ainsi qu'une guérison d'un animal ayant des symptômes. Cela donna l'idée à Emile Roux de débiter la sérothérapie en produisant un sérum antidiphtérique à partir d'un sérum de cheval en 1894 : il s'agissait d'inoculer un sérum animal ou humain riche en anticorps pour neutraliser une toxine.

Ce n'est qu'en 1923 que Gaston Ramon développe le premier vaccin en ôtant le pouvoir toxique aux toxines tout en maintenant leur propriété immunisante. Il s'aida de formol et de chaleur (37°C) pour obtenir l'anatoxine diphtérique. Tout d'abord, ce vaccin fut obligatoire lors du service militaire en 1931 puis l'obligation fut élargie à toutes les personnes en 1938. Avec ce vaccin, la diphtérie a pu pratiquement disparaître jusqu'à une légère recrudescence depuis 2002 due à des cas importés ou des personnes mal vaccinées. (1,8,17)

- Le tétanos :

Le tétanos est une infection causée par une bactérie localisée dans la terre : le *Clostridium tetani* qui produit une toxine. C'est une maladie très ancienne que l'on connaît depuis 1 500 avant J.C. et qui a fait de nombreux décès. Elle n'est pas contagieuse mais le contact d'une coupure ou d'une plaie avec un sol souillé permet la contamination. Elle entraîne des spasmes (surtout de la mâchoire, avec l'impossibilité de l'ouvrir : c'est le trismus), des contractures musculaires, des convulsions, une asphyxie, et le décès.

Son bacille a été isolé et cultivé en 1889 par Kitasato Shibasaburō. Par la suite, le vaccin fut créé par Pierre Descombey en 1924 selon le même principe que l'anatoxine diphtérique. Ce vaccin est obligatoire en France depuis 1940, ce qui a permis de diminuer considérablement la mortalité avec seulement quelques cas chaque année. Malgré tout, en 2015, il y avait encore 30 000 décès de nouveau-nés (détection du tétanos néonatal dans les établissements de santé) dans le monde. (1,8,18)

I.5.4. Le vaccin contre la coqueluche (1943)

La coqueluche est une infection très contagieuse apparue au 16^{ème} siècle avec l'épidémie de Paris en 1578 qui s'étendit dans toute l'Europe mais sa description ne se fit qu'au 19^{ème} siècle. Elle est causée par une bactérie : la *Bordetella pertussis*. Celle-ci a été découverte dans une expectoration d'un enfant de 5 ans en 1900 par Jules Bordet et Octave Gengou et c'est en 1906 que ces deux hommes arrivèrent à l'isoler. La contamination se fait de façon aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires rejetées lors d'une toux. Elle provoque une toux quinteuse et épuisante, pouvant être accompagnée de vomissements. La coqueluche peut être responsable de complications respiratoires (détresse respiratoire, pneumonie, asphyxie) et neurologiques (encéphalopathie). C'est une maladie grave provoquant de nombreux décès, notamment chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Tout commença en 1943 aux Etats-Unis par des vaccins à germes entiers. La bactérie était inactivée par la chaleur ou le formol. C'est dans les années 1950-1960 que la vaccination commença, entraînant une énorme diminution de la maladie ainsi que des décès liés. Malgré une efficacité prouvée, ce vaccin était responsable d'effets indésirables comme la maladie du cri persistant caractérisé par un hurlement juste après l'injection du vaccin et pouvant réapparaître dans les 24 heures suivantes. Ainsi, sa fabrication a été arrêté en 2006. Par la suite, des vaccins acellulaires ont été développés en 1981 au Japon. Ils sont constitués de la toxine détoxifiée et purifiée ainsi que d'hémagglutinine filamenteuse. Ils ont une efficacité semblable au vaccin précédant mais avec moins d'effets indésirables. C'est le vaccin qui est utilisé de nos jours en association.

Il faut savoir que l'immunité du vaccin, et donc la protection vaccinale, se perd progressivement : en effet, il est possible d'attraper une nouvelle fois la coqueluche. Cela explique que les adolescents ou jeunes adultes préalablement vaccinés puissent développer une coqueluche, d'où la nécessité des rappels. (1,9,19)

Même si en France nous sommes qu'à trois décès par an, il y a encore 24 millions de cas de coqueluche dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans avec 160 700 décès, Mais la majorité de ces cas se trouvent dans les pays en voie de développement. (19,20)

I.5.5. Les vaccins obtenus par culture cellulaire et sur œuf embryonné

A partir des années 1930, c'est le début du développement des cultures sur œufs embryonnés et des cultures cellulaires : cela permet au virus de se multiplier en grande quantité pour la création des vaccins. C'est en 1931 qu'Ernest Goodpasture réussit à cultiver les virus dans des œufs de poules embryonnés : la méthode sera utilisée pour les vaccins contre la fièvre jaune et la grippe. Puis en 1949, la technique de culture cellulaire se développe avec John Enders, Thomas Weller et Frederick Robbins pour le vaccin contre la poliomyélite. Elle sera poursuivie par Tom Weller et Stanley Plotkin pour le vaccin contre la rubéole. (21)

- La fièvre jaune (1932) :

C'est une maladie virale hémorragique découverte au 16^{ème} siècle au Mexique. Elle est due à un arbovirus, le virus amaril, qui sera isolé en 1927. Elle est très présente en Afrique et en Amérique du Sud et est responsable de 200 000 cas par an dans le monde avec 30 000 décès. Elle se transmet de l'animal à l'homme par les piqûres de moustiques du genre *Aedes*. Dans les jours suivant, cette piqûre provoque de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des nausées, jusqu'à des vomissements de sang noir et un ictère dans les formes graves. (22)

En 1932, le premier vaccin vivant atténué est créé par Jean Laignet à l'institut Pasteur au Sénégal avec une souche française neurotrope. Ce vaccin est obtenu par atténuation du virus par passages successifs sur cerveau de souris et est administrable par scarification. Même s'il a permis la disparition de la fièvre jaune en Afrique francophone, il fut responsable de réactions neuroméningées, notamment des encéphalites. Cela empêcha son utilisation chez l'enfant de moins de 10 ans à partir de 1960 et entraîna son arrêt de production en 1982.

En 1937, un deuxième vaccin par voie sous-cutanée voit le jour grâce à Max Theiler avec la souche 17D. Celle-ci qui est atténuée est cultivée sur œufs de poule embryonnés. Aujourd'hui, seul le vaccin 17D est fabriqué et utilisé. (8,21,22)

- La grippe (1944) :

C'est une infection des voies respiratoires supérieures due aux virus de la famille des *orthomyxoviridae* qui sont les influenza A, B et C : le type A infecte l'homme et les espèces aviaires alors que le type B n'infecte que l'homme. Elle se transmet donc par les particules respiratoires ou par les mains contaminées. Elle se caractérise par une fièvre intense, des douleurs musculaires, une fatigue, des maux de tête, de la toux et une gorge irritée.

C'est un virus qui possède une importante variabilité génétique grâce aux protéines de surface, les neuraminidases et les hémagglutinines qui subissent des mutations. La grippe

provoque, chaque année, des épidémies saisonnières avec 2 à 6 millions de personnes infectées en France. C'est une infection mortelle comme le montre la grippe espagnole qui fit environ 50 millions de morts en 1918 et 1919 et elle est toujours responsable d'environ 290 000 à 650 000 décès dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (23,24)

Tout commença en 1933 avec Patrick Laidlaw qui isole le virus de type A. Dans les années suivantes, Jonas Salk et Thomas Francis effectuèrent des recherches pour développer un vaccin contre la grippe. C'est en 1944 qu'ils créent un vaccin en tuant le virus par culture sur œufs embryonnés. Le virus était injecté dans des milliers d'œufs qui étaient ensuite incubés pendant quelques jours afin que ce virus se multiplie. On récoltait ensuite le blanc d'œufs, contenant énormément de virus, pour le tuer chimiquement et purifier ses protéines externes qui constitueront les antigènes du vaccin. Ces vaccins furent essayés sur les soldats américains pendant la seconde guerre mondiale pour réduire l'épidémie et ce fut une réussite.

Cependant, l'année suivante, ce vaccin engendra un échec en raison des mutations du virus. C'est pour cela que, de nos jours, les vaccins antigrippaux sont modifiés chaque année en fonction des souches de virus présentes l'hiver précédent. (1,2,21)

- La poliomyélite (1954) :

C'est une maladie humaine déjà présente plus de 3000 ans avant J.C. mais qui sera cliniquement décrite en 1840. Elle est due à trois sérotypes de poliovirus qui sont présents dans les selles : la transmission se fait donc lors d'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. C'est une infection, potentiellement mortelle, qui passe généralement inaperçue. Mais elle peut provoquer de la fièvre, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux et une raideur de la nuque et du dos. Elle peut atteindre la moelle épinière et les neurones pour provoquer des paralysies dans un cas sur deux-cents. (25)

Le premier vaccin contre la poliomyélite fut créé en 1954 par Jonas Salk. C'était un vaccin injectable qui contient les trois sérotypes. Il cultiva du tissu rénal de singe dans des tubes qui étaient agités en permanence pour obtenir une grande quantité de virus. Les virus étaient récupérés, filtrés et inactivés par le formol et la chaleur. Pierre Lépine, en France, l'inactiva avec le formol et la bêta-propiolactone.

En 1957, Albert Sabin développa le vaccin oral qui contenait une souche des trois sérotypes. Il était vivant et atténué par des passages multiples sur différents substrats cellulaires. Ce vaccin était plus facile à utiliser par sa forme orale et il engendrait une bonne immunité au niveau intestinal.

Cette vaccination a permis de voir diminuer l'incidence de la poliomyélite et fut obligatoire en France dès 1964. Après avoir beaucoup utilisé le vaccin oral, il apparut, en 1984, le premier vaccin tétravalent injectable qui est le tétracoq ou DTPc comprenant les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. (1,8,21)

- La rubéole (1969) :

C'est une maladie virale humaine décrite au 18^{ème} siècle due à un virus de la famille des Togavirus. Elle est très contagieuse et se transmet par les voies aériennes respiratoires. La plupart du temps asymptomatique, elle peut provoquer de la fièvre et des éruptions sur le visage qui s'étendront sur l'ensemble du corps. Elle est redoutable chez la femme enceinte pendant les premiers mois de grossesse car elle peut entraîner des malformations congénitales ou des morts fœtales. (26)

Le virus a été isolé et cultivé en 1961 par deux chercheurs en Amérique. Thomas Weller isola le virus à l'aide de prélèvements de gorge et en utilisant des cultures cellulaires contenant des cellules amniotiques mais le procédé est trop long. Quant à Paul Parkman, il cultiva le virus en utilisant des cellules de reins de singe : il passa le virus 77 fois à travers ces cellules jusqu'à obtenir une atténuation suffisante. Cette souche s'appela alors HPV-77 et fut utilisée pour élaborer des vaccins. En effet, en 1969, le premier vaccin contre la rubéole est produit par la société Merck avec la souche HPV-77 obtenue dans des cellules d'embryon de canard.

Parallèlement, en 1962, Stanley Plotkin développa une autre souche : c'est la souche RA 27/3 qui correspond au tissu rénal (3^{ème} organe à prélever) du 27^{ème} fœtus. Il isola le virus du tissu fœtal sur des cellules de rein et il l'atténua dans des cellules diploïdes humaines. Cette souche permit de créer un vaccin en 1970. De plus, elle était plus protectrice que la souche HPV-77 qui fut abandonnée pour ne développer que des vaccins à partir de la souche RA 23/7 dès 1978.

Depuis la vaccination, l'incidence des cas de rubéole a diminué mais il y a toujours quelques cas chaque année. (1)

I.5.6. Les vaccins vivants atténués

- La rougeole (1963) :

C'est une maladie infectieuse humaine décrite au 10^{ème} siècle qui est responsable d'épidémies. Cette infection, due au morbillivirus, est très contagieuse : en effet une personne

infectée peut contaminer 15 à 20 personnes. Ce virus se transmet par voie respiratoire lors de la toux et d'éternuements ou lors de contacts avec des objets contaminés. Cette infection se caractérise par de la fièvre, de la toux, un écoulement nasal, une conjonctivite et des éruptions sur la peau qui débutent au niveau de la tête pour atteindre l'ensemble du corps (pouvant se confondre avec la variole). Des complications peuvent apparaître comme des pneumonies, des laryngites ou des encéphalites. Elle peut aussi provoquer des décès. (27)

John Enders décida de se pencher sur ce virus pour sauver des vies. C'est en 1954 qu'il isole le virus avec Thomas Peebles. Par la suite, ils décidèrent de mettre en culture ce virus afin de le multiplier. Mais il fallait l'atténuer pour réduire son pouvoir pathogène en utilisant le passage en série : il s'agissait donc de mettre le virus en culture dans un milieu, puis de prélever une partie du virus pour le mettre en culture dans un autre milieu jusqu'à ce que le virus ait suffisamment muté pour ne plus être pathogène. Enfin, en 1963, ils réussirent à créer le premier vaccin vivant atténué avec ce dernier stade du virus. (1,28)

Ce vaccin a permis de diminuer, voire d'éliminer dans des pays, les cas de rougeole. Mais une légère recrudescence des cas en France a été observé en 2018 (2919 cas) et 2019 (2636 cas). Elle a nettement diminué les années suivantes grâce à une meilleure couverture vaccinale : en effet, seulement 240 cas étaient recensés en 2020 et 16 en 2021. (29)

- Les oreillons (1966) :

C'est une maladie virale humaine due au virus ourlien qui était déjà décrite au V^{ème} siècle avant J.C. avec Hippocrate. Son nom provient de l'inflammation des glandes parotides situées au niveau du cou, sous les oreilles. Elle est très contagieuse par l'intermédiaire des gouttelettes de salive. Elle peut passer inaperçu ou bien se caractériser par de la fièvre et un gonflement douloureux des glandes parotides. Il peut survenir des complications graves comme des méningites, des encéphalites, des épидidymites et des ovarites. (30)

La naissance du vaccin débute en 1963 avec Maurice Hilleman, microbiologiste travaillant chez Merck. Sa fille, Jeryl Lynn, âgée de 5 ans, réveilla son papa dans la nuit car elle avait mal à la gorge : il s'agissait des oreillons. Il se rendit à son laboratoire pour récupérer le matériel nécessaire pour cultiver les prélèvements de la gorge de sa fille. Il mit alors le prélèvement en culture dans des œufs embryonnés de poulet pour réduire sa contagiosité. Après plusieurs repiquages, ce virus était atténué et pouvait induire une production d'anticorps sans provoquer la maladie. Cette souche sera par la suite appelée « souche Jeryl Lynn » et sera la base des vaccins que Maurice Hilleman homologua aux Etats-Unis dès 1967.

Il exista également la souche Urabe, produite par Michiaki Takahashi, qui fut homologué au Japon en 1966. Mais en raison de réactions méningées, elle fut remplacée par la souche Jeryl Lynn.

En 1971, le vaccin combiné avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole voit le jour grâce à Maurice Hilleman : c'est le ROR. Il a permis la diminution de l'incidence de la maladie. Il permet une protection simultanée de plusieurs maladies et il est obligatoire depuis 2018 pour tous les nouveau-nés. (1,8,31)

- La varicelle (1973) :

C'est une maladie infantile très contagieuse qui est due au virus varicelle-zona (VZV). Cette infection est immunisante et permet d'être protégé toute la vie. Elle est responsable d'environ 700 000 cas par an en France dont 10% ont plus de 10 ans et environ 20 décès. Elle se transmet par les sécrétions respiratoires. Elle est généralement bénigne chez l'enfant avec de la fièvre et l'apparition de boutons rouges, formant rapidement des vésicules sur l'ensemble du corps. La varicelle peut cependant être grave chez l'adulte avec des pneumonies ou des atteintes du cerveau. (32)

Tout commença en 1964 quand le fils de Michiaki Takahashi développa la varicelle puis en guérit. Il décida alors de chercher un vaccin contre cette maladie. Il isola le virus vivant à partir du liquide d'une vésicule chez un enfant atteint afin de l'atténuer dans des tissus animaux et humains. Cette souche fut nommée « souche OKA » car le nom de l'enfant était OKA. Il s'en suivit des campagnes de vaccinations mais ce n'est qu'en 1973 qu'il mit au point définitivement ce vaccin et que l'efficacité et l'innocuité de celui-ci furent démontrées. (1,33).

I.5.7. Les vaccins polysaccharidiques

A partir de 1968, des vaccins inactivés commencent à être produits à partir des morceaux de capsules qui entourent les bactéries et qui sont responsables de la virulence : ce sont les vaccins polysaccharidiques. On trouve les vaccins contre les méningocoques A et C, le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae* B. Il existe également le vaccin contre la typhoïde Vi vu précédemment.

- Le méningocoque C (1968) et A (1971) :

Les infections à méningocoque sont dues à la bactérie *Neisseria meningitidis* contenant environ 12 souches dont 5 sont principalement impliquées : A, B, C, W, X et Y. Elle

fut isolée en 1885 dans le liquide céphalo-rachidien de patients malades. Cette bactérie humaine est contagieuse et se transmet par les sécrétions rhinopharyngées. Elle peut provoquer des méningites, des septicémies, des taches hémorragiques sur la peau et entraîner le décès. (34)

Les recherches sur le vaccin anti-méningococcique débutèrent en 1963 avec Emil Gotschlich. Il arriva à extraire les polysaccharides de la capsule des méningocoques A, B et C à l'aide d'un détergent, le cetavlon. En 1969, il créa le premier vaccin non conjugué composé de polysaccharides de la capsule du sérotype C uniquement. Il fut directement testé dans l'armée américaine. En 1971, il décida de produire le même vaccin mais avec le sérotype A.

A partir des années 2000, il apparaît un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique ou diphtérique contre le méningocoque C puis contre quatre des sérotypes (A, C, W et Y). L'avantage est qu'il a une efficacité proche de 90% et qu'il est administrable chez les nourrissons. Il remplace de nos jours les vaccins non conjugués. (1,35,36)

- Le pneumocoque (1978) :

C'est une maladie due à la bactérie *Streptococcus pneumoniae* dont il existe plusieurs sérotypes selon la capsule. Elle a été identifiée par Louis Pasteur en 1880 dans la salive d'un patient puis par Carl Friedländer, en 1882, grâce à la coloration de gram. Cette bactérie, très contagieuse, se loge surtout dans le nasopharynx et se transmet donc par les gouttelettes de salive. On la retrouve plus fréquemment chez l'enfant, entraînant des otites, des sinusites, des pneumonies, des septicémies et des méningites. Le pneumocoque, potentiellement mortel, reste la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant et chez l'adulte en France. (37)

C'est Robert Austrian qui débuta les recherches sur le vaccin contre le pneumocoque dans les années 1960. Même si la pénicilline était efficace sur le pneumocoque, certaines souches restaient résistantes. Il chercha d'abord à identifier les sérotypes les plus mortels. Il créa alors en 1978 un vaccin injectable contenant les antigènes de la capsule de 14 sérotypes pneumococciques. Puis, en 1983, il créa un vaccin non conjugué constitué de 23 sérotypes de pneumocoque mais ce vaccin n'était pas efficace chez les enfants de moins de deux ans.

Par la suite, au début des années 2000, un nouveau vaccin conjugué à une protéine porteuse voit le jour : il agit contre les 7 sérotypes les plus résistants et répandus. Puis en 2010, c'est un vaccin conjugué contenant 13 sérotypes qui remplaça celui à 7 sérotypes. L'avantage est qu'ils protègent les enfants de moins de deux ans. Enfin en 2010, un vaccin conjugué contenant 13 souches apparaît. Il a permis de réduire considérablement le nombre d'infection due au pneumocoque avant de devenir obligatoire en 2018. (1,9,37)

- L'Haemophilus influenzae B (1985) :

C'est une infection humaine due à une bactérie présente dans les voies respiratoires supérieures. Elle touche surtout les enfants de moins de cinq ans. Cette bactérie a été découverte à la fin du 19^{ème} siècle par Richard Pfeiffer dans un prélèvement de gorge d'un malade, pensant qu'il s'agissait de la grippe. On lui connaît 6 sérotypes mais le « b » a le pouvoir invasif le plus puissant et sera utilisé pour le vaccin. Cette infection se transmet par les gouttelettes respiratoires et provoque des otites, des conjonctivites, des méningites et des pneumonies. C'est une maladie redoutable car la méningite qu'elle entraîne peut-être mortelle ou laisser des séquelles (surdité, cécité). (38)

Les recherches ont débuté dans les années 1970 après s'être aperçu que le caractère pathogène de la bactérie venait d'un constituant de sa capsule : le polyribosyl ribitol phosphate (PRP). Un vaccin polysaccharidique pur a été mis au point en 1974 par John Bennett Robbins qui a été homologué en 1985 aux Etats-Unis. Cependant, il ne fut plus utilisé dès 1988 car il n'était pas efficace chez les enfants de moins de deux ans et il avait une efficacité variable.

On s'est rendu compte que, pour avoir un vaccin efficace, il fallait conjuguer l'antigène à une protéine porteuse pour le rendre immunogène. L'antigène était la capsule polysaccharidique de la bactérie, le PRP, et la protéine porteuse utilisée était l'anatoxine tétanique ou diphtérique. Ce premier vaccin conjugué contre l'Haemophilus influenzae b a été utilisé à partir de 1987 en Finlande et 1992 en France. (1,39)

Ce vaccin fut une réussite car, avant son arrivée en 1992 en France, il y avait environ 30 cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans. Depuis 1999, il n'a été observé aucun cas chez les enfants vaccinés ; c'est pour cela qu'il est devenu obligatoire chez les nouveau-nés depuis 2018. (38)

I.5.8. Le génie génétique : le vaccin contre l'hépatite B (1976)

La biologie moléculaire est une révolution en vaccinologie car elle a permis de voir émerger un vaccin contre l'hépatite B. C'est une infection virale connue depuis le 19^{ème} siècle et qui a provoqué plusieurs épidémies. Elle est causée par le virus VHB qui se transmet par les liquides biologiques (sang, sécrétions vaginales, sperme). La contamination peut donc se faire par des relations sexuelles non protégées, par des objets contaminés ou non stériles (seringues, aiguilles ...) contenant du sang, ou de la mère à l'enfant lors de l'accouchement. L'hépatite B aiguë est une maladie qui guérit le plus souvent spontanément avec l'apparition de maux de ventre, de nausées, de vomissements, de fatigue et d'une décoloration des selles. Mais, dans 10% des cas, elle devient chronique avec une atteinte du foie pouvant aller jusqu'à

la cirrhose ou le cancer du foie. Cette infection est présente dans le monde entier et cause encore 1500 décès par an en France. (40)

Tout débuta en 1972 lorsque l'on découvrit que le sérum de patients ayant guéri d'une hépatite B contenait des anticorps contre l'antigène HBs, qui est l'antigène de surface. De plus, ces sérums pouvaient engendrer une immunité protectrice. Grâce à ces constatations et comme ce virus n'était pas cultivable, Philippe Maupas décida de développer le premier vaccin en 1976. Il utilisa un antigène HBs venant du sang de porteurs chroniques du virus, qui est ensuite purifié et inactivé par du formol. Il fut testé sur des singes puis sur les chercheurs eux-mêmes et leurs membres de leur famille puis dans plusieurs études : il se révéla de bonne efficacité puisqu'il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1981.

Mais, avec l'arrivée du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), tous les produits venant du sang devenaient suspects. Ces suspicions donnèrent l'idée à Pierre Tiollais de créer le premier vaccin issu du génie génétique en 1986. Il ne s'agissait plus d'injecter une bactérie, un virus atténué ou une protéine de surface mais bien un élément du code génétique de la bactérie ou du virus. Il fallait alors produire des protéines microbiennes en insérant leurs gènes dans des cellules bactériennes ou des levures. Il produisit alors l'antigène HBs sur des cellules ovariennes de hamster. Ce vaccin fut généralisé et a permis de diminuer considérablement les contaminations de soignants ainsi que les hépatites fulminantes. De plus, il est devenu obligatoire depuis 2018 pour tous les nouveau-nés. (8,40,41)

I.6. La fin du XX^{ème} siècle et le XXI^{ème} siècle

- L'encéphalite japonaise (1988) :

C'est une arbovirose qui a été décrite au Japon et qui affecte principalement l'Asie du Sud-Est. Elle est due à un virus du groupe des flavivirus. La transmission se fait par la piqûre d'un culex qui est un moustique retrouvé dans les zones tropicales, les rizières et les eaux stagnantes. Ce moustique se contamine sur les oiseaux sauvages et les porcs pour ensuite aller piquer l'homme seulement la nuit. Cette maladie provoque de violents maux de tête, de la fièvre, des frissons, des nausées ainsi que des signes neurologiques pouvant entraîner un coma et le décès. (42)

A partir des années 1940, des recherches débutèrent pour développer un vaccin contre cette maladie. Ce n'est qu'en 1988 qu'un vaccin vivant atténué a vu le jour en Chine : CD.JEVAX. La souche était cultivée sur des cerveaux de souris puis inactivée au formol. Il a été utilisé en France avec une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de 2004 à 2008 mais il était plutôt utilisé en Asie.

En 2008, un nouveau vaccin inactivé est créé : IXIARO qui est composé de la souche SA14-14-2. Il est obtenu par culture cellulaire sur des cellules Vero puis inactivé par du formaldéhyde. Il a obtenu un avis favorable de l'agence européenne du médicament ainsi qu'une AMM en 2009. Il reste le seul disponible en Europe. (43,44,45)

- L'hépatite A (1992) :

C'est une infection du foie causée par le virus de l'hépatite A. Elle diffère des hépatites B et C par son mode de transmission et par le fait qu'elle ne devient jamais chronique. En effet, elle est liée au péril fécal et se transmet par les aliments et l'eau contaminés ou par une personne infectée dans les collectivités par exemple. La plupart du temps asymptomatique, elle peut provoquer des nausées, de l'asthénie, de l'anorexie, de la fièvre et un ictère. Les mesures d'hygiène permettent de réduire l'incidence de cette infection mais ces mesures ne sont pas mises en œuvre de façon efficace dans tous les pays. (46)

Les premiers vaccins contre l'hépatite A sont apparus en 1992. Il s'agissait de vaccins entiers qui étaient composés de souches virales cultivées puis inactivées par du formol. Par la suite, en 1996, des vaccins combinés à l'hépatite B (avec l'antigène HBs) ou à la fièvre typhoïde (avec un fragment de la capsule portant l'antigène VI) ont été mis sur le marché. (47)

- Le rotavirus (1998) :

Il s'agit du principal virus retrouvé lors des gastro-entérites virales chez le nourrisson et l'enfant de moins de cinq ans dans le monde. En France, il provoque 182 000 diarrhées chez l'enfant de moins de trois ans avec, en moyenne, 13 à 14 décès par an. C'est un virus très contagieux qui se transmet de façon interhumaine par des aliments ou des surfaces contaminés. Lorsque l'infection n'est pas asymptomatique, elle provoque des diarrhées, des vomissements, de la fièvre et des douleurs abdominales, jusqu'à, éventuellement, une déshydratation. (48)

En 1998, un premier vaccin vivant atténué tétravalent oral a été développé : c'est le rotashield. Il était composé d'une souche de rotavirus de singe et de trois souches de rotavirus humain. Mais il a été rapidement retiré du marché au début des années 2000 en raison d'occlusions intestinales. En 2006, d'autres vaccins vivants atténués sous forme orale sont apparus : l'un comporte une souche de rotavirus humain et l'autre comporte cinq souches de rotavirus humain-bovin. (49, 50)

- Le zona (2006) :

Cette dermatose virale est causée par une réactivation du virus de la varicelle-zona (VZV) au niveau d'un ganglion sensitif chez une personne qui a déjà eu la varicelle. Elle se manifeste le plus souvent chez l'adulte par des éruptions vésiculeuses, surtout sur le thorax, et des douleurs zostériennes. (51)

En 2005, des essais avec un vaccin vivant atténué débutèrent avec la même souche que pour le vaccin de la varicelle : la souche OKA. La seule différence résulte dans la quantité de la souche virale : le vaccin contre le zona est 14 fois plus concentré en virus que celui de la varicelle. En 2006, il a obtenu l'AMM dans de nombreux pays mais ce n'est qu'en 2013 qu'il fut autorisé en France. Par la suite, des vaccins recombinés arrivèrent : ils sont composés de la glycoprotéine la plus abondante du virus, la glycoprotéine E, qui est associée à un adjuvant. Ils sont autorisés en Europe depuis 2018 et en France depuis fin 2023. (52,53)

- Le papillomavirus (2006) :

L'infection à papillomavirus humain (HPV) est une infection sexuellement transmissible très fréquente qui se transmet par voie cutanée et muqueuse. Il existe 200 types de papillomavirus dont 40 sont à tropisme génital. Une vingtaine sont à haut risque oncogène, comme les 16 et 18, et peuvent provoquer des cancers de l'utérus, du vagin, de la vulve, de l'anus et de la sphère oro-pharyngée. Certains types, comme les 6 et 11, sont à faible risque oncogène et seront à l'origine de condylomes ou de verrues ano-génitales. (54)

L'utilisation d'un vaccin préventif est nécessaire car le cancer du col de l'utérus se place en seconde position des cancers les plus fréquents chez la femme dans le monde. De plus, il y a 3 000 nouveaux cancers du col de l'utérus chaque année en France avec 1 000 décès. (55)

Ces infections sont connues depuis les années 1970, ce qui a permis de commencer des recherches sur la création d'un vaccin. Ce sont des vaccins dirigés contre certains types de papillomavirus mais ils contiennent toujours les types à haut risque oncogène, c'est-à-dire les HPV 16 et 18. Ce sont des vaccins recombinants issus du génie génétique : ils sont faits à partir de pseudo-particules virales formées par un assemblage de la protéine L1 de la capsid. Le premier vaccin est apparu en 2006 et il était quadrivalent (HPV 6, 11, 16 et 18). Par la suite, c'est un bivalent qui arriva en 2007 (HPV 16 et 18) puis un nonavalent en 2015 (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). (8,56)

- Le méningocoque B (2013) :

Les infections à méningocoque sont dues à la bactérie *Neisseria meningitidis* contenant environ 12 souches dont 5 sont principalement impliquées : A, B, C, W, X et Y. C'est une bactérie humaine que l'on retrouve dans la gorge et parfois dans le nez. Elle est contagieuse et se transmet de façon aérienne par les gouttelettes de salive. Elle peut provoquer des méningites, des septicémies, des taches hémorragiques sur la peau et entraîner le décès. (34,57)

A partir de 2013, un vaccin contre le méningocoque B apparaît et il est exclusivement protéique. Il se compose de trois protéines présentes à la surface couplées à un antigène de la membrane externe du méningocoque. En 2017, un second vaccin recombinant arrive et il comprend deux variants d'une des protéines présentes à la surface du méningocoque B. (34, 58, 59)

- La dengue (2015) :

C'est une arbovirose due à un flavivirus qui se transmet à l'homme par un moustique infecté du genre *Aedes*. Cette maladie virale comporte quatre sérotypes et représente encore 5 millions de cas dans le monde en 2023. On la retrouve plutôt dans les régions tropicales et subtropicales mais elle se propage aussi dans le monde et en France par l'intermédiaire des cas importés. La dengue classique provoque une forte fièvre, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des douleurs articulaires et des hémorragies. Elle peut évoluer en une forme plus grave qui est la dengue hémorragique avec des hémorragies gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. (60)

C'est en 2015, qu'en Amérique latine, apparaît un vaccin vivant atténué quadrivalent constitué des quatre sérotypes de la dengue, associé aux gènes de la souche 17D du vaccin contre la fièvre jaune. Il fut autorisé en 2018 en Europe. (61,62)

- L'Ebola (2018) :

C'est une maladie grave due à un virus découvert en 1976 au Soudan et au Congo. Le virus est un filovirus contenant plusieurs espèces et qui a été à l'origine de plusieurs épidémies responsables de nombreux décès : la dernière épidémie en Afrique de l'Ouest, entre 2013 et 2016, a fait plus de 11 000 décès. Ce virus se transmet à l'homme par des animaux infectés : le réservoir serait la chauve-souris infectée qui contamine d'autres animaux de la forêt tropicale (chimpanzé, singe) et, par la suite, l'homme se contamine en manipulant ces animaux. Il y a aussi une transmission interhumaine par contact direct ou indirect. Cette

maladie entraîne de fortes fièvres, de la fatigue, des douleurs musculaires, des maux de tête, des vomissements, des atteintes rénales et hépatiques ainsi que des hémorragies. (63)

La recherche d'un vaccin contre ce virus a débuté depuis les années 1980. En 2018, il apparaît un vaccin vivant atténué qui sera autorisé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) un an plus tard. En 2020, une association de deux vaccins à ADN recombinant a été mise au point avec une AMM conditionnelle. Ils utilisent la technologie du vecteur viral pour qu'ils soient génétiquement modifiés afin de ne pas se répliquer chez l'homme. (64,65)

- La variole du singe (2019) :

C'est une maladie infectieuse due à un orthopoxvirus, le *monkeypox*, qui est un virus proche de la variole. Cette zoonose se transmet des rongeurs (écureuil, rat, singe) à l'homme mais aussi entre les hommes par contact direct avec les muqueuses ou par l'intermédiaire des gouttelettes respiratoires. Elle se manifeste par de la fièvre, des douleurs musculaires, de la fatigue, des maux de gorge et des éruptions cutanées qui débutent sur le visage pour s'étendre sur l'ensemble du corps (macules, papules, vésicules, pustules).

On connaît ce virus depuis 1958 avec un premier cas humain décrit en 1970 et des épidémies en Afrique centrale et de l'ouest (Nigéria, Congo). Mais l'arrivée de nombreux cas en Europe et en Amérique au printemps 2022 a suscité des recherches concernant un vaccin contre cette variole du singe. En effet, en mai 2023, il y avait plus de 5000 cas rapportés en France depuis le début de l'épidémie. Mais ces cas n'avaient aucun lien avec un voyage dans les pays africains et concernaient plutôt des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et des partenaires multiples.

Un premier vaccin, créé en 2013 contre la variole, a également obtenu une AMM contre la variole du singe depuis 2022. Mais en 2019, un nouveau vaccin a été produit contre ces deux varioles. Ce sont deux vaccins vivants atténués non répliatifs ; ils ne se répliquent donc pas chez l'homme. (66,67)

- La Covid-19 (2020) :

C'est une maladie respiratoire due à un coronavirus, le SARS CoV-2, qui a été identifié à la fin de l'année 2019 en Chine. Cette maladie mondiale est très contagieuse et se transmet de façon aérienne par les sécrétions respiratoires. Elle peut être asymptomatique ou présenter des symptômes comme de la fièvre, de la toux, une asthénie, une anosmie, un mal de gorge, une agueusie, des céphalées, des douleurs musculaires, une rhinite et des vomissements.

La recherche d'un vaccin fut motivée par la croissance rapide du nombre de cas ainsi que des décès liés : de mars 2020 à janvier 2024, on comptait 39 millions de cas et 167 000 décès en France liés à la Covid-19. A l'heure actuelle, six vaccins sont autorisés dans l'union européenne mais d'autres vaccins sont en constante évaluation. (68)

Les premiers vaccins à apparaître en décembre 2020 et janvier 2021 sont deux vaccins à ARN messager (acide ribonucléique) codant pour la protéine Spike puis encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. En début d'année 2021, deux vaccins à vecteur viral apparaissent et sont composés d'un adénovirus codant pour la protéine spike. Puis en fin d'année 2021, un autre vaccin constitué des protéines spike recombinantes a vu le jour. Il y a aussi un vaccin entier inactivé par de la bêta-propiolactone qui est né en juin 2022. Depuis septembre 2022, de nouvelles versions des premiers vaccins à ARN messager sont créés : ils sont bivalents. Mais tous ces vaccins seront certainement souvent modifiés en raison de la grande mutation de ce virus. (69)

- Le paludisme (2021) :

C'est une maladie infectieuse, potentiellement mortelle, provoquée par plusieurs parasites du genre plasmodium : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Il touche particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine mais aussi l'Europe avec des cas d'importation : en effet, il y a 5500 cas d'importation chaque année en France. Ce parasite se transmet à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre d'un moustique femelle infecté : l'anophèle. Les symptômes sont très divers comme des maux de tête, des douleurs musculaires, de l'asthénie, des vomissements et de la diarrhée. Mais on trouve toujours de la fièvre qui peut s'alterner avec des sueurs et de la transpiration.

Un vaccin contre le paludisme est apparu en 2015 avec des résultats encourageants pendant la phase d'essai. Il a été déployé dans plusieurs pays africains pour le tester en 2018. Ce vaccin, constitué de protéines recombinantes contre le *P. falciparum*, a reçu un avis favorable de l'OMS en 2021 ce qui a permis un déploiement de ce vaccin dans d'autres pays. Un autre vaccin, similaire au précédent, a vu le jour et a aussi obtenu l'approbation de l'OMS en 2023. (70,71,72)

II. Généralités sur le vaccin

II.1. Définition et principe d'un vaccin

Le vaccin est un moyen efficace pour nous protéger contre des maladies dangereuses avant de les rencontrer réellement. C'est une préparation qui contient une petite quantité de bactérie, de virus ou de toxine tué, atténué ou inactivé, ou encore de l'ADN ou de l'ARN que l'on inoculera à un patient en bonne santé. La vaccination a pour objectif d'introduire cette substance immunogène que l'organisme reconnaitra comme un étranger afin de générer les réponses immunitaires nécessaires à la protection de l'organisme. Son objectif consiste donc à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire sans induire la maladie.

Ainsi, lors d'une infection future avec le vrai pathogène, le vaccin permettra au patient d'avoir un système immunitaire prêt et efficace pour empêcher la maladie de se développer. De manière plus simplifiée, on peut dire que l'injection d'un vaccin incite le système immunitaire à agir de la même façon qu'il l'aurait fait face au véritable microbe, et s'il le rencontre, il saura déjà neutraliser ce pathogène. (1,2)

II.2. Mécanisme du vaccin : immunologie

II.2.1. Principe général

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme, il est reconnu comme un étranger par les cellules et donc le système immunitaire va s'activer pour éliminer cet antigène en fabriquant des anticorps. Le mécanisme général et simplifié de l'organisme en réponse à une infection peut se résumer par la figure 7 :

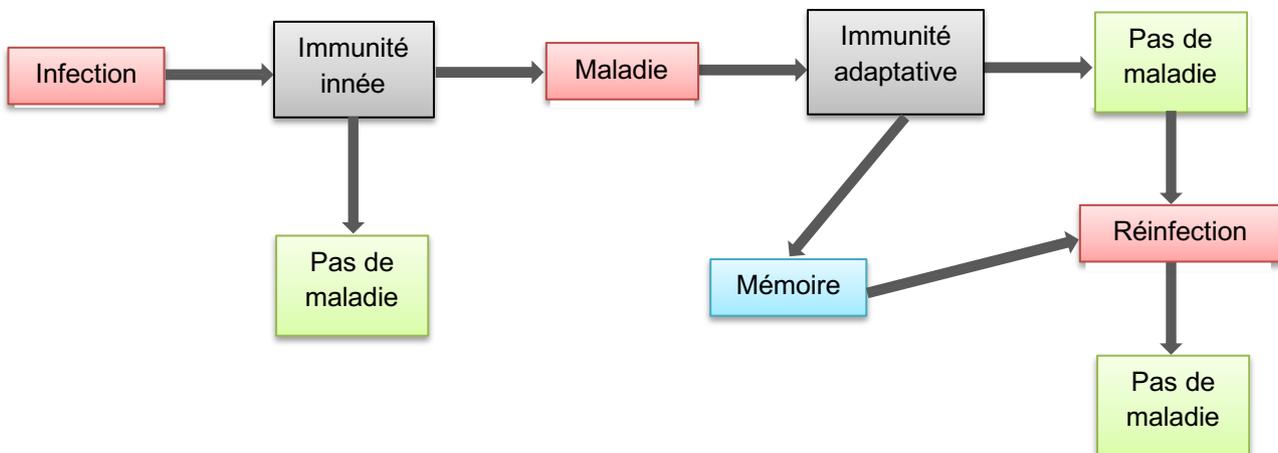


Figure 7 : Mécanisme simplifié de l'organisme en réponse à une infection.

L'introduction de cet antigène va provoquer deux types de réponses immunitaires. Il y a tout d'abord la réponse innée, naturelle ou non spécifique qui est la première ligne de défense de l'organisme. Elle est immédiate, indépendante de l'antigène et ne provoque pas de mémoire immunologique. Plusieurs éléments sont impliqués comme la peau, les muqueuses, les cellules dendritiques, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cytokines et les éléments du complément. Elle peut stopper l'agression mais elle reste souvent insuffisante.

Si cette réponse ne suffit pas, c'est la réponse acquise, adaptative ou spécifique qui prend le relais. Les cellules impliquées sont les présentatrices de l'antigène (les cellules dendritiques et les macrophages) et les lymphocytes B et T. Elle est dépendante de l'antigène et elle permet en principe la guérison en s'installant avec un délai de quelques jours. Cette réponse va entraîner deux types d'immunités : l'immunité humorale qui assure la production d'anticorps par les lymphocytes B et l'immunité cellulaire qui assure l'élimination des cellules infectées par les lymphocytes T. Certains de ces lymphocytes vont devenir mémoire pour permettre une réaction spécifique plus rapide ultérieurement. Par la suite, si l'individu est réinfecté, il ne contractera pas la maladie grâce à la mémoire immunologique de l'organisme produit lors de cette réponse. L'immunité adaptative peut se résumer par la figure 8 : (35,73)

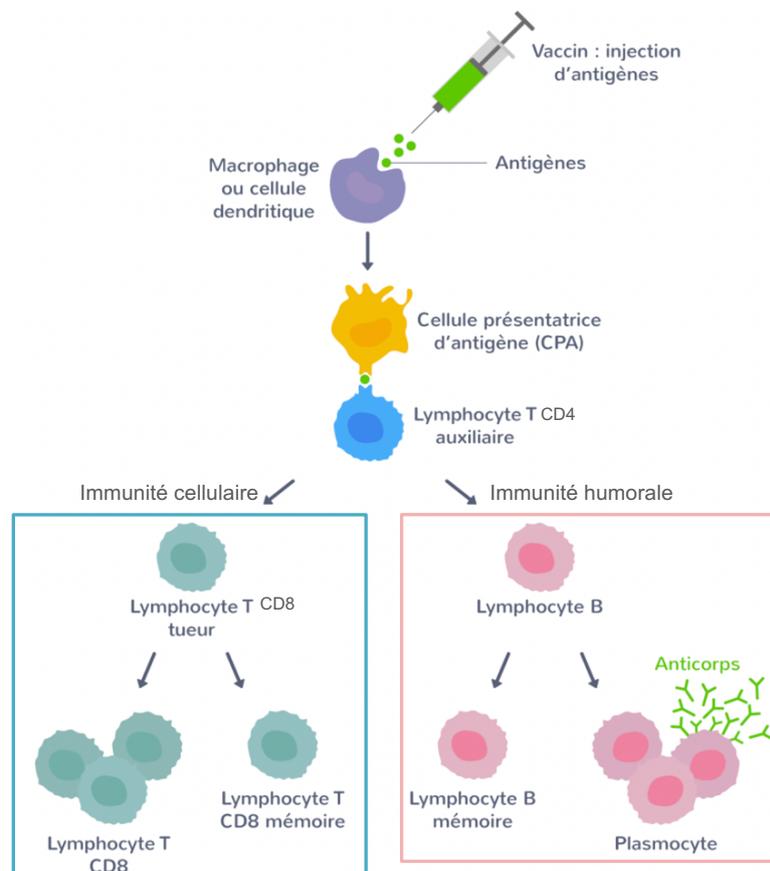


Figure 8 : L'immunité adaptative de manière simplifiée.

<https://www.kartable.fr/ressources/svt/cours/lutilisation-de-limmunit-adaptative-en-sante-humaine/54662>

II.2.2. Les cellules impliquées

II.2.2.1. Les cellules présentatrices d'antigène

Le lymphocyte B est capable de reconnaître un antigène mais le lymphocyte T ne l'est pas : il a besoin d'une cellule présentatrice d'antigène. Ce sont des cellules spécialisées dans la capture de l'antigène puis dans sa dégradation en peptides qui seront présentés aux lymphocytes T (Figure 9). On trouve deux types principaux : les cellules dendritiques et les macrophages. Il faut savoir que ces cellules présentatrices d'antigène possèdent des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I (peptide à développement intracellulaire) ou II (peptide provenant de protéines membranaires ou sécrétées) à leur surface. Ces molécules sont des protéines membranaires contenant un site de liaison au peptide antigénique afin qu'il soit présenté aux lymphocytes T. (35)

- Les cellules dendritiques :

Ce sont des cellules d'origine hématopoïétique jouant un rôle primordial dans les réponses immunitaires. Elles ont pour but de capter les antigènes, de les transporter vers les ganglions lymphatiques où elles présentent ces antigènes aux lymphocytes T pour déclencher les réponses immunitaires.

On distingue deux types de cellules dendritiques. Les cellules dendritiques immatures vont être spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ces derniers se positionnent ensuite sur les molécules du CMH de classe I ou II situées sur les membranes des cellules dendritiques. A ce moment-là, ces cellules n'ont aucune efficacité sur les lymphocytes T et ne peuvent pas initier la réponse immunitaire.

Puis lors de leur migration vers les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques, associées aux peptides antigéniques, deviennent matures. Elles vont pouvoir stimuler les lymphocytes T, encore naïfs, qui se trouvent dans les organes lymphoïdes. Cela va initier la réponse immunitaire spécifique à cet antigène. (35,74,75)

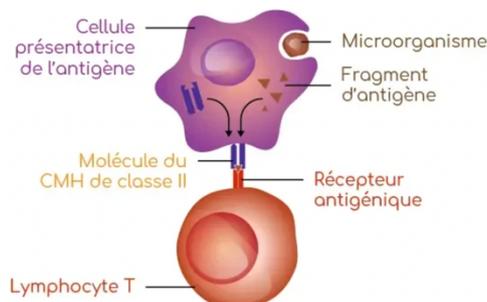


Figure 9 : Rencontre entre un peptide antigénique porté les molécules du CMH d'une cellule dendritique et un lymphocyte T naïf.

<https://nutrixel-info.fr/index/cellules-presentatrices-antigenes-cpa/>

- Les macrophages :

Ce sont des cellules hématopoïétiques qui ont une importance dans le déclenchement des réponses immunitaires innées et spécifiques. Ces cellules captent l'agent pathogène à la suite de son passage au travers des barrières externes comme la peau et les muqueuses. Elles ont pour but d'ingérer et de détruire les éléments étrangers en peptides antigéniques afin de les présenter aux lymphocytes T par l'intermédiaire des molécules du CMH de classe I ou II. Mais les macrophages participent aussi à la réponse immunitaire par la synthèse de nombreux produits de sécrétions qui seront actifs sur les lymphocytes T : des cytokines comme l'interleukine 1 qui initie la réponse immune, ou encore les interleukines 10 et 12 qui modulent la polarisation de la réponse immunitaire. De plus, ils ont une activité cytotoxique qui leur permet de tuer certaines cellules. (35,74,75)

II.2.2.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent environ 20% des leucocytes sanguins. Ils sont des composants clefs spécifiques du système immunitaire. En effet, ils possèdent des récepteurs spécifiques d'un antigène sur leur surface membranaire. Ils ont pour fonction de reconnaître un élément pathogène et de lutter contre celui-ci afin de l'éliminer. Une partie d'eux se différencie en cellules avec une durée de vie courte de 4 à 5 jours : ils vont lutter contre l'infection. Une autre partie reste en mémoire avec une durée de vie plus longue : les lymphocytes B et T mémoires seront stockés dans les organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions lymphatiques). (35,74,75)

- Les lymphocytes T :

Ces lymphocytes ont une maturation qui se déroule dans le thymus. Ils sont responsables de l'immunité cellulaire et jouent un rôle de coopération, notamment avec les lymphocytes B. Ils peuvent reconnaître un antigène, par leur site de liaison à l'antigène seulement s'il est présenté par une molécule du CMH portée par une cellule présentatrice de l'antigène.

Ils possèdent un récepteur antigénique spécifique à leur surface membranaire, le TCR (*T Cell Receptor*) qui permet de classer ces lymphocytes en deux populations : les lymphocytes T exprimant la forme alpha-béta (TCR2) et ceux exprimant la forme gamma-delta (TCR1). C'est ce récepteur qui se liera au peptide antigénique. Après ce contact avec l'antigène, les lymphocytes T sont actifs et, grâce à l'action de l'interleukine 2, ils peuvent se multiplier.

Par la suite, ils vont se différencier en deux classes selon l'expression de leur marqueur. On trouve les lymphocytes T auxiliaires ou helper qui expriment le CD4. La majorité des lymphocytes T CD4 reconnaissent les antigènes présentés par des molécules du CMH de classe II. Ils vont aider les lymphocytes B à fabriquer des anticorps. Mais ils vont aussi sécréter des cytokines indispensables à l'amplification des réponses immunitaires qui permettent de subdiviser les lymphocytes T CD4 en deux : les lymphocytes Th1 (Helper de type 1) impliqués dans l'immunité cellulaire et Th2 (Helper de type 2) impliqués dans l'immunité humorale. Il existe aussi les lymphocytes T cytotoxiques qui expriment le CD8. La plupart des lymphocytes T CD8 reconnaissent les antigènes présentés par des molécules du CMH de classe I. Ils sont capables de détruire les cellules infectées. Même si ces lymphocytes produisent moins de cytokines que les lymphocytes auxiliaires, on peut aussi les subdiviser comme précédemment en lymphocyte Tc1 et lymphocytes Tc2. Nous pouvons résumer les différents types de lymphocytes T ainsi que leur récepteur et marqueur avec la figure 10 suivante : (35,74,75)

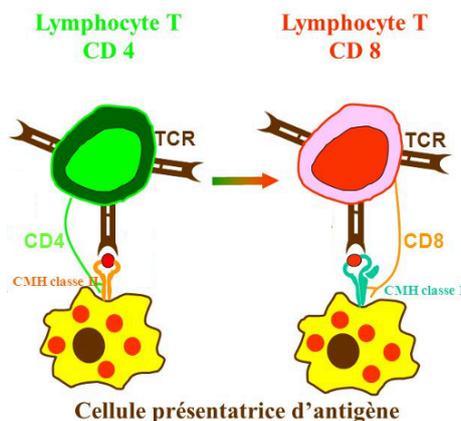


Figure 10 : Les lymphocytes T CD4 et CD8 avec leur récepteur et leurs marqueurs.

Cours « La coopération cellulaire » de Monique Capron

- Les lymphocytes B :

Ces lymphocytes ont une maturation qui se déroule dans la moelle osseuse, et non dans le thymus. Ils sont responsables de l'immunité humorale et permettent la production d'anticorps. Ils peuvent, contrairement aux lymphocytes T, reconnaître un antigène par leur site de liaison à l'antigène sans la présence d'une cellule présentatrice d'antigène. Le contact avec l'antigène est possible grâce à leur récepteur membranaire, le BCR (*B Cell Receptor*), qui est une immunoglobuline. Ce contact enclenche la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes qui sécréteront des anticorps. Cependant, il existe une coopération cellulaire entre les lymphocytes B et T. En effet, lorsque les lymphocytes T CD4 sont activés par l'antigène, ils sont attirés par les lymphocytes B et produisent des cytokines nécessaires à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. (35,74,75)

II.2.3. Principe détaillé

A la suite de l'injection du vaccin, l'élément infectieux du vaccin va être capté par les cellules présentatrices d'antigène : les cellules dendritiques et les macrophages. Elles sont les premières à être en contact avec l'antigène. Ces cellules capturent l'antigène par leur récepteur et le dégradent en peptides. Ces peptides vont ensuite être chargés sur les molécules du CMH portées par les cellules dendritiques et les macrophages. Les types de molécules du CMH auxquelles sont associés les peptides détermineront le type de lymphocyte qu'ils reconnaîtront. Ces peptides se positionneront sur les molécules du CMH de type I s'ils sont présentés aux lymphocytes T CD8 ou sur les molécules du CMH de type II s'ils sont présentés aux lymphocytes T CD4. Ces cellules présentatrices d'antigène migrent ensuite vers un ganglion lymphatique où elles présentent le peptide de l'antigène aux récepteurs TCR des lymphocytes T dormants.

Après ce contact, les lymphocytes T4 auxiliaires (ou *helper*) s'activent et se multiplient en un grand nombre de clones dont certains deviendront des lymphocytes T4 mémoires, d'autres des lymphocytes Th1 (*Helper* de type 1) et d'autres des lymphocytes Th2 (*Helper* de type 2). Les lymphocytes T4 auxiliaires synthétisent alors beaucoup de médiateurs chimiques : les interleukines. Les lymphocytes Th1 sont impliqués dans l'immunité cellulaire et vont sécréter des interleukines stimulant les lymphocytes T8 qui vont se multiplier. Une partie d'eux deviendront des lymphocytes T8 mémoires alors que d'autres deviendront des lymphocytes T8 tueurs, dits cytotoxiques, capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées. Les lymphocytes Th2 sont impliqués dans l'immunité humorale et vont sécréter des interleukines stimulant la croissance des lymphocytes B. Enfin, les macrophages pourront éliminer les cellules mortes et les débris cellulaires. Il s'agit là de la réponse à médiation cellulaire.

Par ailleurs, dès que l'antigène est reconnu par le lymphocyte B par l'intermédiaire de son récepteur BCR, il se produit une réaction thymo-indépendante. Le lymphocyte internalise l'antigène, le dégrade et le renvoie à sa surface où il se positionnera sur une molécule du CMH de type II. Le lymphocyte B s'active et se multiplie mais il envoie aussi un signal aux lymphocytes Th2. On remarque que l'antigène n'a pas besoin d'être présenté par une cellule présentatrice d'antigène afin d'être détecté par le lymphocyte B. Mais il y a aussi une réaction thymo-dépendante. En effet, les lymphocytes Th2 vont reconnaître l'antigène porté par les molécules du CMH de type II présenté par les lymphocytes B. Cette reconnaissance permet la fixation du récepteur CD40 du lymphocyte B à son ligand sur le lymphocyte T CD4 et stimule les lymphocytes Th2 qui vont produire des cytokines. Le lymphocyte B va alors s'activer et se multiplier.

Une fois activés, certains de ces lymphocytes B deviendront des lymphocytes B mémoires et d'autres se transformeront en plasmocytes capables de produire de grandes quantités d'anticorps spécifiquement dirigés contre l'antigène. Par la suite, dès que l'anticorps rencontrera l'antigène, il se liera à lui afin de le neutraliser. Il s'agit de la réponse humorale. La figure 11 suivante résume les deux types de réponses vues précédemment :

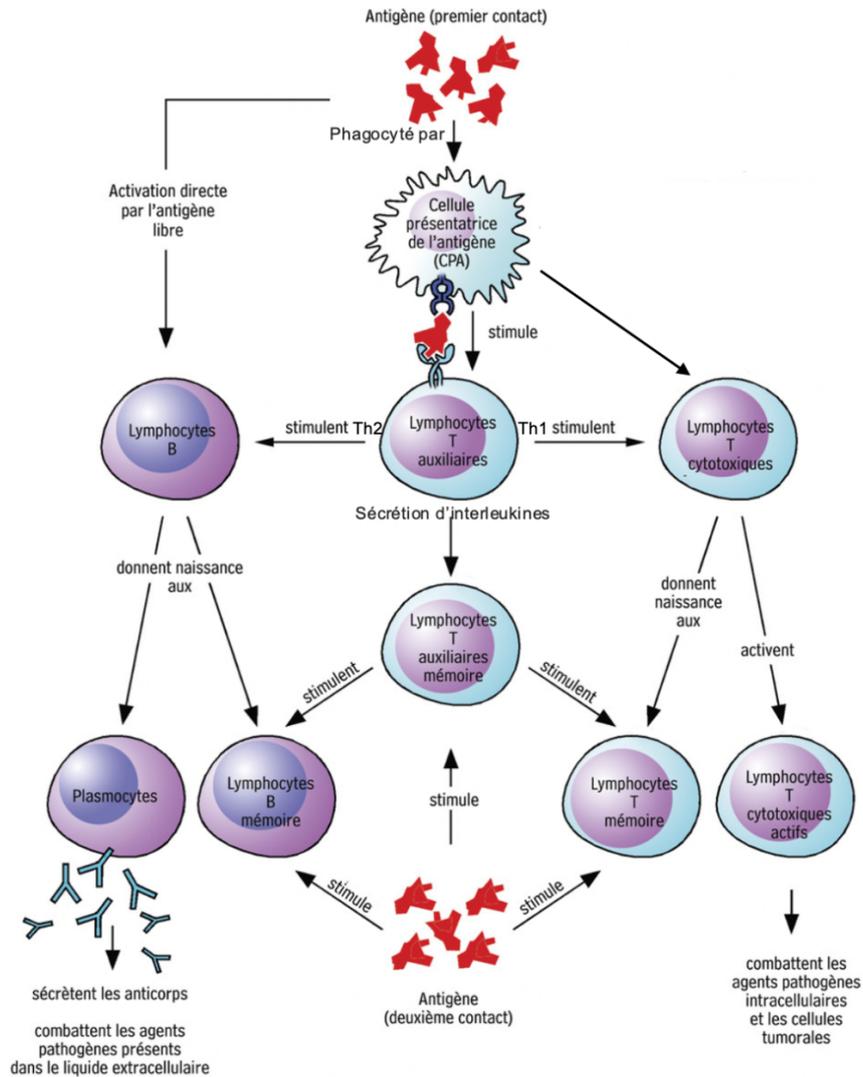


Figure 11 : Schéma détaillé de la réponse adaptative avec la réponse humorale sur la gauche et la réponse cellulaire sur la droite.

« Immunohématologie » de Roselyne L'Italien, p568, 2008

Lors d'une nouvelle contamination par un antigène déjà connu, les lymphocytes T et B mémoires, qui ont persisté dans l'organisme, ont gardé la mémoire antigénique de la première rencontre. Ils vont immédiatement s'activer et se multiplier. Il se produira une différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, producteurs d'anticorps dits immunoglobulines, plus rapide. Les lymphocytes T CD4 mémoires vont aussi aider à la réactivation des lymphocytes B mémoires et des lymphocytes T CD8. Ils vont entraîner une réponse adaptative plus rapide, plus intense et plus efficace. Donc l'individu ne sera pas malade. (35,73,74,76)

II.2.4. La formation des anticorps

L'injection d'un vaccin contenant un agent pathogène précis pour la première fois entraîne une production d'anticorps à un taux faible. Il s'agit de la réponse primaire dont on distinguera trois périodes à l'intérieur. Tout d'abord, il y a une phase de latence entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps dans le sang. Cette période varie de quelques heures à quelques jours. Elle est suivie d'une période de croissance avec un taux d'anticorps qui croît de façon exponentielle jusqu'à atteindre son maximum en quelques jours à quelques semaines. Les anticorps produits en premier sont surtout des IgM puis des IgG. Enfin, après avoir atteint un plateau, le taux d'anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. Lors de cette phase primaire, la concentration d'anticorps produits est plus faible et décroît plus rapidement par rapport à la phase secondaire.

Lors de la réintroduction du vaccin contenant ce même agent pathogène plusieurs semaines après, il se produit la réponse secondaire. Elle est rapide et intense. Les anticorps produits apparaissent rapidement en 24 à 48 heures grâce à une phase de latence plus courte. La phase de croissance reste exponentielle mais la concentration en anticorps est nettement plus élevée que lors de la réponse primaire. Cependant, la phase de décroissance est plus prolongée. Les anticorps essentiellement produits sont des IgG avec une faible concentration d'IgM contrairement à la réponse primaire où les anticorps sont surtout des IgM. Cette phase secondaire résulte de la présence des lymphocytes mémoires. Les différentes productions d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire peuvent se résumer avec la figure 12 : (35,73)

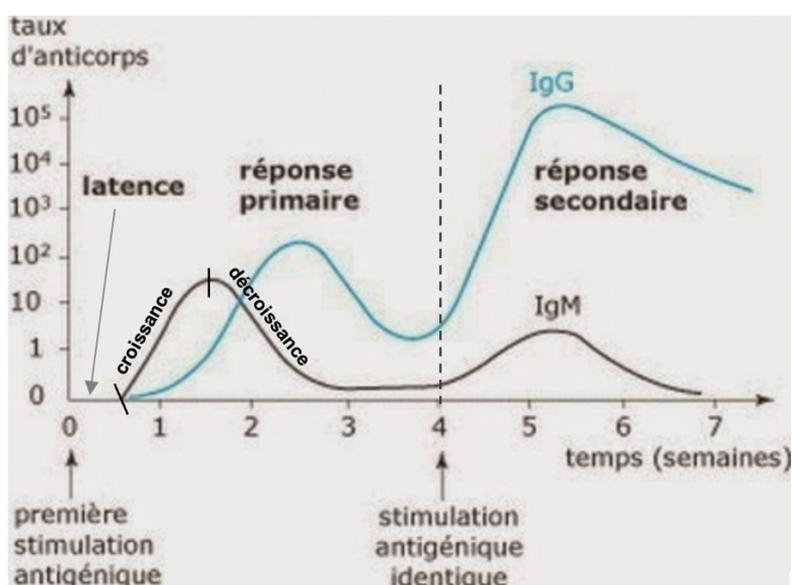


Figure 12 : Production d'anticorps lors des phases primaire et secondaire.

<https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/anticorps/formation.php>

II.3. Composition d'un vaccin

Le vaccin est un milieu complexe produit à partir de divers constituants. Il contient toujours un ou plusieurs antigènes. Mais selon les vaccins, d'autres composants peuvent être présents : des adjuvants, des stabilisateurs, des conservateurs, un milieu de culture, un tampon et un solvant. Cependant, la formulation du vaccin a une grande importance pour garantir sa sécurité et son efficacité : elle doit toujours être détaillée avec la nature et les quantités de chaque constituant.

L'antigène est l'élément actif du vaccin. Il peut s'agir de bactérie, de virus ou de particules de bactérie ou de virus qui seront atténués ou inactivés (tués), de toxines bactériennes (anatoxines) ou de matériel génétique (ARN ou ADN). Si le vaccin ne contient qu'un seul antigène, on parle de vaccin monovalent mais s'il contient plusieurs antigènes d'un même agent pathogène, on parle de vaccin polyvalent. Il arrive que plusieurs antigènes de plusieurs agents infectieux se retrouvent dans un même vaccin : il s'agit d'un vaccin combiné.

Les adjuvants sont utilisés pour renforcer l'effet immunogène et pour potentialiser la réaction immunitaire du vaccin. Ils ont une action immunostimulante sans être immunogène : ils permettent d'obtenir une quantité plus élevée d'anticorps avec une plus faible quantité d'antigène et un nombre réduit de doses à administrer. Les adjuvants les plus utilisés sont les sels d'aluminium : l'hydroxyde et le phosphate d'aluminium. D'autres adjuvants sont apparus comme le squalène sous forme d'émulsion qui est un précurseur des stéroïdes ou des vésicules artificielles de lipides (liposomes) ou de particules virales (virosoles).

Les agents stabilisateurs garantissent le maintien et la stabilisation de la qualité du vaccin. Ils empêchent la dégradation de l'antigène et son adhésion sur les parois du flacon. On trouve souvent des sucres (lactose, saccharose), des protéines (albumine, gélatine) et des acides aminés (glycine).

Les agents conservateurs permettent de maintenir la qualité biologique du vaccin en empêchant sa contamination bactérienne ou fongique, après son ouverture par exemple. Les principaux conservateurs sont le formaldéhyde, le phenoxyéthanol, le phénol, le formol et le thiomersal (composé d'éthylmercure) qui n'est plus beaucoup utilisé.

Il est possible que le vaccin contienne des substances résiduelles de produits ayant été utilisés lors du processus de culture des virus et des bactéries. En effet, leur multiplication est indispensable et nécessite souvent un milieu de culture comme des cellules d'embryon de poulet ou d'œuf embryonné ou des cellules diploïdes humaines. Il n'est pas rare de retrouver des restes de ces cellules dans le vaccin. Il est possible de retrouver des résidus d'antibiotiques qui ont été utilisés pour empêcher le développement de bactéries indésirables.

Le solvant permet de diluer le vaccin avant son administration. Ce peut être du sérum physiologique ou de l'eau pour préparation injectable. (35,73,77)

II.4. Voies d'administration d'un vaccin

De nos jours, il existe trois principales voies d'administration des vaccins : la voie sous-cutanée, la voie intramusculaire et la voie intradermique. Plus récemment est apparue la voie orale. Mais la plupart des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire après désinfection de la peau. Les différents sites d'injection avec les zones ciblées sont représentés sur la figure 13.

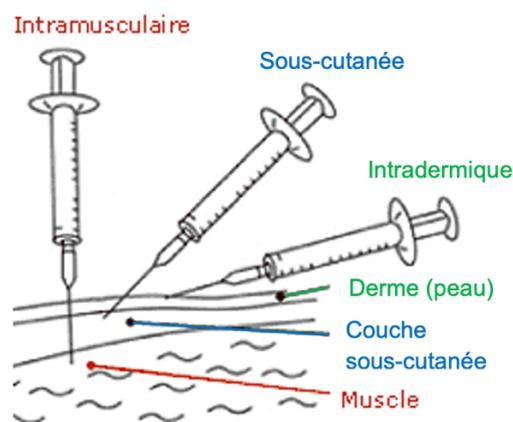


Figure 13 : Couches de la peau concernées par les différentes vaccinations.

<http://www.jepeuxpasjaivaccin.fr/vaccin-grippe-voie-dadministration/>

L'injection intramusculaire se pratique au niveau du deltoïde, vers l'épaule, chez l'enfant et l'adulte ou sur la face antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson. Il faut introduire l'aiguille de façon perpendiculaire par rapport au plan cutané. Il s'agit de l'injection la plus profonde car le produit arrive directement au niveau du muscle. La grande majorité des vaccins sont inactivés et sont injectés par voie intramusculaire car la réponse immunitaire est meilleure qu'avec la voie sous-cutanée : elle concerne les vaccins contre le DTP, le pneumocoque, le méningocoque, les hépatites A et B, la grippe et le papillomavirus. Il faut éviter l'injection dans la fesse. En effet, chez l'adulte, le tissu graisseux est trop épais et cela pourrait réduire l'efficacité du vaccin, et chez le nourrisson, il y a un risque de lésion du nerf sciatique.

L'injection sous-cutanée se réalise dans la région du deltoïde en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Il faut incliner l'aiguille à 45 degrés pour l'injection. Cette voie est recommandée pour les vaccins viraux (ROR, fièvre jaune) et certains vaccins polysidiques non conjugués, méningococciques et pneumococciques. Il faut privilégier la voie sous-cutanée par rapport à la voie intramusculaire si l'individu est sous anticoagulants ou s'il est

thrombocytopénique ou hémophile : en effet, il y a un risque de saignements avec la voie intramusculaire.

La voie intradermique est pratiquement réservée au BCG. C'est un geste très délicat chez le nourrisson et qui nécessite une bonne contention. Il est recommandé de la pratiquer sur la face externe du bras. La peau doit être bien tendue et l'aiguille doit être insérée tangentiellement à la peau afin d'avoir bien une injection au niveau du derme.

L'administration par voie orale, connue depuis le 20^{ème} siècle avec le vaccin contre la poliomyélite, est peu utilisée. Cette méthode permet le passage des agents infectieux par la voie digestive. Plus récemment, cette voie a été remise d'actualité avec le vaccin oral contre la rotavirus chez le nourrisson jusqu'à 6 mois. Mais cette voie reste compliquée car, bien souvent, les composants du vaccin ne résistent pas au passage dans le tube digestif. (35,73)

II.5. Les effets indésirables d'un vaccin

Tout d'abord, il faut savoir ce qu'est un effet indésirable. Il s'agit d'une réaction nocive non voulue liée à l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin en cas d'utilisation conforme. Il peut être grave s'il entraîne le décès, une invalidité importante ou une hospitalisation. Ces effets-là doivent être déclarés afin de faire progresser la sécurité des médicaments et des vaccins.

Comme pour tous les médicaments, à la suite de leur injection, la plupart des vaccins peuvent produire des réactions locales. Il s'agit généralement d'une réaction inflammatoire locale avec l'apparition d'une douleur, d'une rougeur et d'un œdème au niveau du point d'injection. Il peut aussi apparaître des symptômes plus généraux comme de la fièvre, des maux de tête et des courbatures. Ces réactions sont généralement bénignes et cèdent au bout de 24 à 48 heures.

Mais on peut retrouver des effets indésirables plus graves liés à certains vaccins. Ce sont des complications anormales, sévères et souvent réversibles mais qui peuvent entraîner une invalidité ou des séquelles. Voici quelques exemples d'effets secondaires plus graves, recensés pour certains vaccins : un exanthème après la vaccination contre la rougeole ou la rubéole dans moins de 10% des cas, des convulsions et des encéphalopathies après l'injection du vaccin anticoquelucheux à germe entier, des méningites avec le vaccin contre les oreillons, des arthralgies fugaces sont observées avec le vaccin contre la rubéole et des adénites inflammatoires avec le vaccin du BCG contre la tuberculose. (35,73)

III. Les différents types de vaccin

III.1. Les vaccins vivants atténués

Il s'agit des premiers vaccins produits ; c'est la façon la plus simple de faire un vaccin qui repose sur la variolisation appliquée par Edward Jenner. Pour obtenir ces vaccins, on utilise directement le germe (virus, bactérie) dont le pouvoir infectieux sera réduit par la suite. Cela permet de conserver leur capacité à se multiplier : ils miment l'immunité naturelle en provoquant une infection inapparente ou atténuée et induisent une protection immunitaire forte et prolongée. On obtient l'atténuation de l'agent pathogène grâce à des passages en cultures cellulaires ou sur œufs embryonnés, jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement leur caractère pathogène. Il est possible de perdre cette pathogénicité grâce à l'accumulation de mutations dans le génome des agents pathogènes lors des différents passages. Ces vaccins présentent donc l'avantage d'une grande multiplication sans pouvoir pathogène. Cependant, comme l'antigène est vivant, il peut induire quelques symptômes et effets secondaires.

Ces vaccins engendrent une bonne réponse du système immunitaire, sans la nécessité d'ajouter un adjuvant. Ils entraînent une réponse plus efficace et plus durable, ne nécessitant qu'une ou deux doses, sans aucun rappel. Sachant qu'ils contiennent un agent pathogène vivant, ils sont contre-indiqués chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli, comme les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes.

Parmi ces vaccins, on peut retrouver ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, la varicelle, le zona, la fièvre jaune, la poliomyélite, le rotavirus et la dengue. (35,78,79)

III.2. Les vaccins inactivés entiers

Contrairement aux vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés, tués ou inertes ne contiennent aucun agent infectieux vivant. Cet agent infectieux est neutralisé et devient donc inapte à la multiplication grâce à l'action d'un traitement physique ou chimique. Ces agents infectieux sont inoffensifs mais restent capables d'engendrer une réponse du système immunitaire. Ils nécessitent souvent l'ajout d'un adjuvant pour augmenter leur efficacité.

Ces vaccins engendrent une réponse immunitaire moins importante et nécessitent souvent plusieurs injections pour obtenir une protection convenable. En revanche, ces vaccins sont administrables chez les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes car ils ne présentent pas de risque infectieux.

Parmi ces vaccins, on retrouve ceux contre la poliomyélite, l'hépatite A, la rage, la grippe. Le vaccin contre la coqueluche est aussi inactivé mais il est acellulaire car il ne contient pas la cellule entière mais uniquement des fragments de la bactérie. (9,78,79)

III.3. Les vaccins à anatoxines

Les vaccins à anatoxines sont des vaccins inactivés à sous-unités qui utilisent des morceaux d'antigènes spécifiques de l'agent infectieux, c'est-à-dire la toxine responsable de la pathologie. En effet, ces antigènes sont des toxines qui ont vu leur toxicité réduite après traitement physique ou chimique : elles sont inactivées et ne possèdent plus leurs propriétés toxiques, c'est ce qu'on appelle des anatoxines. Elles conservent tout de même leurs propriétés antigéniques et immunisantes. Ces antigènes seront détectés par le système immunitaire afin d'induire une réponse.

Ce sont des vaccins bien tolérés mais qui nécessitent l'ajout indispensable d'adjuvant pour obtenir une bonne protection ainsi que des rappels vaccinaux.

Parmi ces vaccins, on peut retrouver ceux contre la diphtérie et le tétanos. (9,35,78)

III.4. Les vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques sont des vaccins inactivés à sous-unités. Ils sont produits à partir de morceaux extraits de la capsule de l'agent pathogène : les polysaccharides de la membrane externe de l'agent pathogène. Cependant, ils sont peu efficaces avant l'âge de 2 ans en raison de l'immaturation du thymus. En effet, il s'agit du siège de la maturation des lymphocytes T qui ne pourront pas être stimulés et seuls les lymphocytes B seront stimulés. La réponse immunitaire est donc moins importante sans engendrer de mémoire immunitaire. On retrouve le vaccin contre le pneumocoque à 23 valences et la fièvre typhoïde.

Les vaccins polysaccharidiques peuvent être conjugués lorsque l'antigène ne génère pas de réponse immunitaire suffisante. Ils seront associés à une protéine porteuse qui est immunogène et qui pourra stimuler les lymphocytes T et les lymphocytes B : il s'agit souvent de l'anatoxine tétanique ou diphtérique. Ce couplage leur permet d'être efficaces avant l'âge de 2 ans et d'engendrer une meilleure réponse et mémoire immunitaire. On retrouve les vaccins contre le méningocoque A et C, le pneumocoque à 13 valences et l'*Haemophilus influenzae*. (8,35,79)

III.5. Les vaccins par génie génétique

La fabrication des vaccins vue précédemment utilise une méthode traditionnelle qui consiste à injecter une version modifiée du virus ou de la bactérie, ou seulement une partie d'eux. Les nouvelles approches reposent sur le génie génétique qui a pour objectif d'injecter un modèle des gènes de l'agent pathogène. On utilise souvent cette méthode lorsque les agents pathogènes se cultivent difficilement en laboratoire et elle est donc plus rapide. La création de ce modèle peut être faite de différentes façons et cette séquence de nucléotides peut être intégrée dans un plasmide, dans un vecteur viral ou dans une vésicule lipidique. On trouve aussi une autre forme de vaccin produit par génie génétique qui repose sur les pseudo-particules virales. (73)

III.5.1. Les vaccins à ADN recombinant

L'objectif est d'identifier les gènes de l'agent pathogène pouvant être immunogènes et entraîner la formation d'anticorps. Ces gènes seront utilisés et seront insérés dans un plasmide qui est un ADN circulaire : on obtient l'ADN recombinant. Par la suite, celui-ci sera introduit dans un vecteur qui peut être une bactérie, une levure ou un virus. C'est ainsi que l'on produit des cellules qui expriment le gène recombiné qui a conservé des propriétés antigéniques et immunogènes. L'avantage est que ce type de vaccin ne contient aucun germe vivant.

Le vaccin le plus connu utilisant cette méthode est celui contre l'hépatite B qui utilise une protéine de l'enveloppe du virus, l'antigène HBs inactivé. (73,80,81)

III.5.2. Les pseudo-particules virales (VLP : *Virus Like Particles*)

Il est possible de créer des vaccins à l'aide de pseudo-particules virales (VLP). On utilise alors des particules qui sont incapables de se répliquer : ce sont les pseudo-particules. En effet, ce sont des particules virales qui ne contiennent aucun génome et qui sont obtenues par l'assemblage spontané des protéines de la capsid d'un virus. Cela permet d'éviter d'administrer des agents pathogènes oncogènes.

Pour illustrer ces vaccins, le meilleur exemple reste le vaccin recombinant contre le papillomavirus (HPV). Il s'agit d'un virus composé d'une capsid formée des protéines virales L1 et L2 qui vont entourer l'ADN. Ce vaccin est créé à partir des principales protéines de la capsid, les protéines L1 qui sont plus immunogènes que les protéines L2. Celles-ci vont s'auto-assembler en VLP qui seront non infectieuses et non oncogènes car elles ne possèdent pas l'ADN du virus. Elles sont cependant immunogènes et permettent la production

d'anticorps. Ainsi, une VLP qui sera composée des protéines L1 de l'HPV16 permettra la production d'anticorps anti-HPV16. (8,80,82)

III.5.3. Les vaccins à ARN messenger

Pour produire ces vaccins, on utilise l'ARN messenger que l'on retrouve dans toutes les cellules. Cette méthode de production de vaccin a connu un essor avec l'arrivée de la Covid-19 et la recherche de vaccins pour la combattre. Nous prendrons donc l'exemple des vaccins contre la Covid-19 pour illustrer ce principe de vaccins.

Nous devons d'abord chercher quelle partie du virus de la Covid-19 est à combattre. Il s'agit de la protéine Spike (S) qui entoure le virus et qui lui permet d'entrer dans les cellules. L'ARN messenger utilisé devra donc contenir le gène de la protéine S et coder pour celle-ci.

L'ARN messenger est enfermé dans une petite vésicule de lipides qui servira de transporteur pour arriver dans le cytoplasme de la cellule. Ces lipides sont ionisables et chargés positivement afin d'interagir avec l'ARN messenger qui est chargé négativement. Cette vésicule de lipides peut ensuite interagir avec la membrane de la cellule hôte et entrer dedans par endocytose. Cela permet à l'ARN messenger de ne pas être dégradé par les ribonucléases qui sont des enzymes de dégradation qui scindent les molécules de l'ARN messenger. Après que cette vésicule soit entrée dans la cellule, elle libère l'ARN messenger. Une partie sera lu par la cellule qui possède un système de lecture de l'information codée et permettra sa traduction. Par la suite, il y aura une production de protéines virales S qui sont reconnues par le système immunitaire et qui sont inoffensives et spécifiques du virus. Une autre partie de l'ARN messenger, qui a une durée de vie très faible, sera rapidement détruit et éliminé par les ribonucléases. C'est ensuite à cette protéine virale S d'entrer en jeu car elle sera présentée au système immunitaire pour l'activer, ce qui permettra la production d'anticorps spécifiques.

L'avantage de ce principe est que les ARN messagers qui restent dans le cytoplasme ne peuvent pas entrer en contact avec notre matériel génétique qui est protégé dans le noyau. De plus, ils ne nécessitent pas d'adjuvant. Cependant, ce sont des vaccins très fragiles en raison de la dégradation rapide des ARN messagers, ce qui nécessite une conservation à basse température. (80,83,84)

III.5.4. Les vaccins à vecteur viral

Parmi les vaccins à vecteur viral, on retrouve certains contre la Covid-19 ainsi que celui contre Ebola. Nous illustrerons ce type de vaccin grâce aux vaccins contre la Covid-19.

Comme pour les vaccins à ARN messager vus précédents, ces vaccins seront aussi dirigés contre la protéine S qui entoure le virus et qui lui permet d'entrer dans les cellules. Le gène ajouté à l'ADN viral devra donc coder pour la protéine S. Dans tous les cas, le vecteur viral a été modifié afin de ne pas pouvoir se répliquer dans l'organisme.

Le gène codant pour la protéine S est d'abord ajouté à l'ADN du vecteur viral qui est non répliatif et sans danger et qui est modifié pour ne pas se reproduire et infecter les cellules. Ce vecteur viral contenant le gène codant pour la protéine S sert de moyen de transport et sera injecté dans les cellules de l'hôte. L'ADN du vecteur viral est ensuite transféré dans le noyau de la cellule pour transcrire le gène de la protéine S en ARN messager. Par la suite, c'est cette ARN messager qui sera libéré dans le cytoplasme dont une partie sera lu par la cellule qui possède un système de lecture de l'information et permettra sa traduction pour produire des protéines virales S, inoffensives et spécifiques du virus, qui seront reconnues par le système immunitaire. L'autre partie des ARN messager, qui ont une durée de vie très faible, sera rapidement détruit et éliminé par les ribonucléases. Le vecteur viral est aussi éliminé mais on ne sait pas vraiment comment. Puis, c'est à cette protéine virale S d'entrer en jeu car elle sera présentée au système immunitaire pour l'activer afin de produire des anticorps spécifiques.

L'avantage de ce principe est que les vecteurs viraux utilisés n'ont aucun effet sur l'ADN de l'hôte. En effet, ces vecteurs ne peuvent pas interagir avec l'ADN de la cellule hôte car ils sont modifiés génétiquement pour ne pas se répliquer, ni s'intégrer à cet ADN. De plus, ils ne nécessitent pas d'adjuvant. (79,80,85)

La Figure 14 ci-dessous illustre les mécanismes des vaccins à ARN messenger et à vecteur viral décrits précédemment :

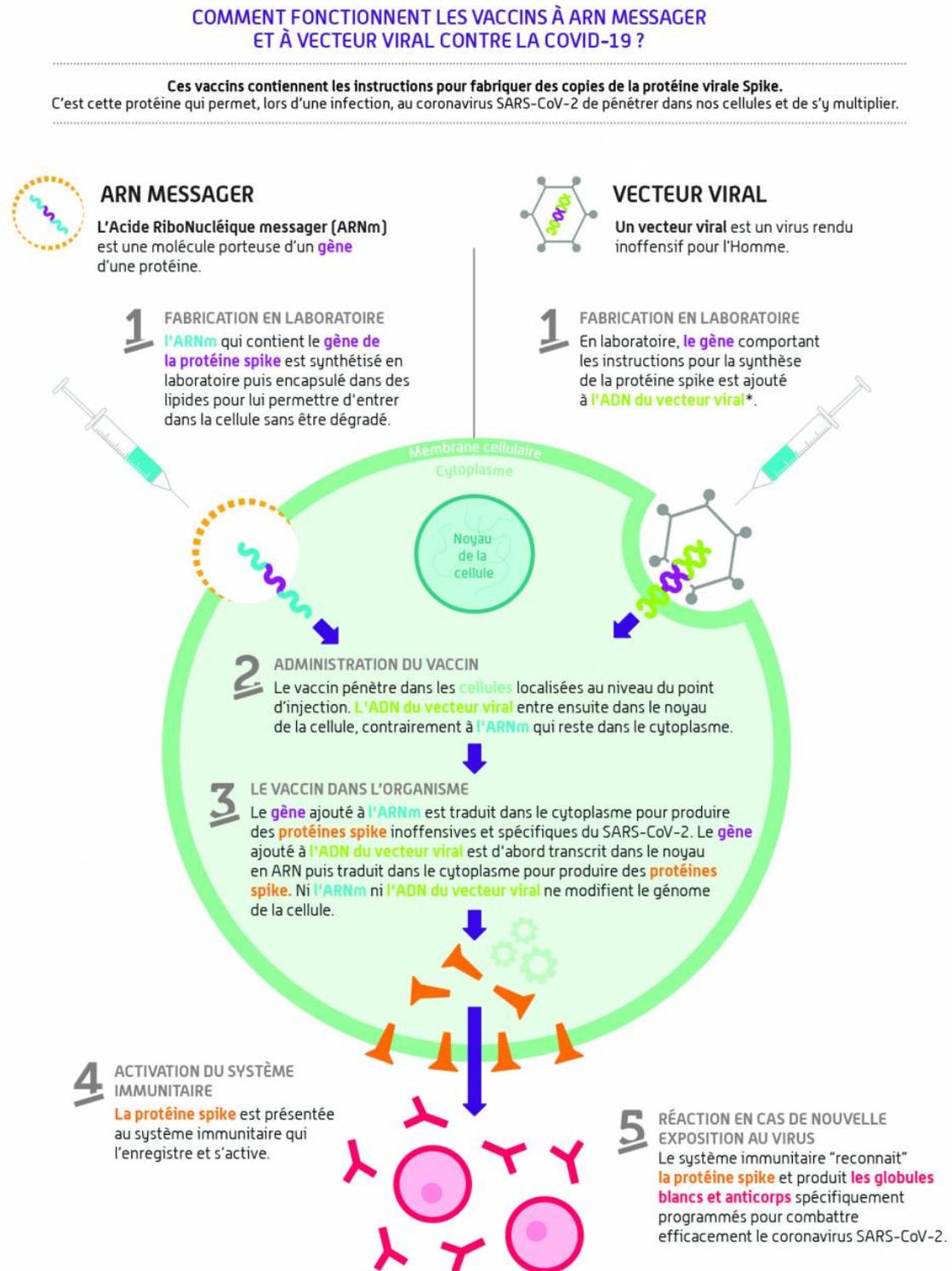


Figure 14 : Fonctionnement des vaccins à ARN messenger et à vecteur viral.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>

Le tableau suivant (Tableau 1) récapitule les différents types de vaccins qui existent et que nous venons d'aborder :

Tableau 1 : Les différents types de vaccins.

Vaccins vivants atténués		ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune, zona, dengue, poliomyélite, rotavirus	Agent pathogène vivant et atténué Grande multiplication Pas d'adjuvant Réponse efficace, durable et rapide Rappel rare Jamais chez les personnes immunodéprimées car infectieux Production à grande échelle difficile et lente
Vaccins inactivés	Entiers	Poliomyélite, hépatite A, rage, grippe, coqueluche	Aucun agent infectieux vivant Multiplication impossible Nécessité d'adjuvant Réponse moins importante avec protection plus courte Nécessité de rappels Administrable chez les personnes immunodéprimées car non infectieux
	A sous-unités	A anatoxines	Diphtérie, tétanos
		Poly-saccharidiques	<u>Non conjugués</u> : pneumocoque 23, fièvre typhoïde <u>Conjugués</u> : Haemophilus influenzae, pneumocoque 13, méningocoque A et C
Vaccins par génie génétique	Vaccins à ADN recombinant	Hépatite B, Helicobacter pylori	Le gène codant est incorporé dans un plasmide (ADN circulaire) Nécessité d'adjuvant
	Vaccins à ARN messenger	Covid-19	L'ARN codant pour une partie du virus est incorporé dans une vésicule Production facilitée de l'ARN messenger Fragilité des ARN messenger Pas d'adjuvant
	Vaccins à vecteur viral	Covid-19, Ébola	Le gène codant les protéines est incorporé dans un ADN viral modifié et non pathogène Pas d'adjuvant Résistance possible au vecteur
	Pseudo-particules virales	Papillomavirus	Aucun agent infectieux : particules qui imitent le virus Nécessité d'adjuvant

IV. La vaccination en France et le rôle du pharmacien

La vaccination constitue un enjeu de santé publique très efficace qui permet d'envisager la réduction de la transmission, voire l'éradication de certaines maladies. Cette politique de santé publique s'est bien développée avec l'élargissement des vaccinations obligatoires et l'émergence de nouveaux vaccins. Elle se met en place en plusieurs étapes en commençant tout d'abord par la mise au point de vaccins sûrs et sans danger, qui pourront obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin d'être commercialisés. Il s'agit ensuite de mettre en place une stratégie vaccinale adéquate en fonction de chaque population. Et enfin, il faut pouvoir mettre en œuvre cette stratégie vaccinale, la suivre et la modifier si nécessaire. C'est lors de cette dernière étape que le pharmacien d'officine a pris un rôle encore plus important ces derniers temps.

Cette dernière partie restera donc axée sur les vaccins et la stratégie de vaccination en France. Tout d'abord, nous découvrirons les vaccins monovalents et combinés disponibles en fonction de chaque maladie. Nous continuerons avec les calendriers vaccinaux obligatoires et recommandés en fonction de chaque type de patient : des nourrissons aux personnes plus âgées, en passant par les femmes enceintes, les personnes immunodéprimés et les professionnels de santé. Nous terminerons en parlant du rôle et des missions du pharmacien à l'officine par rapport à la vaccination qui a considérablement évolué récemment.

IV.1. Les vaccins disponibles en France

Avant d'être disponibles, les vaccins doivent donc obtenir une AMM car ils suivent les mêmes règles que les médicaments. En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) qui accorde cette autorisation. Il existe de nombreux vaccins monovalents pour différentes maladies en France mais, beaucoup sont devenus combinés, contenant ainsi plusieurs types d'antigènes. En effet, notre organisme est capable de réagir simultanément à plusieurs d'antigènes afin de produire différents types d'anticorps. Cela permet notamment de réduire le nombre d'injections et d'améliorer le respect du calendrier vaccinal.

Les deux tableaux suivants (Tableaux 2 et 3) recensent tous les vaccins que l'on peut trouver en France : le tableau 2 énumère les vaccins monovalents alors que le tableau 3 récapitule les vaccins combinés. (86,87)

Tableau 2 : Les vaccins monovalents disponibles en France.

MALADIE	NOM DU VACCIN	TYPE DE VACCIN
Covid-19	COMIRNATY NUVAXOVID VIDPREVTYN	ARN messenger Protéines recombinantes ADN recombinant
Choléra	DUKORAL	Inactivé (oral)
Dengue	DENGVAXIA	Atténué
Encéphalite à tiques	ENCEPUR, TICOVAC	Inactivés
Encéphalite japonaise	IXIARO	Inactivé
Fièvre jaune	STAMARIL	Atténué
Fièvre typhoïde	TYPHIM VIVOTIF	Inactivé Atténué (oral)
Grippe	EFLUELDA, FLUARIX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIP TETRA	Inactivés
Haemophilus influenzae B	ACT-HIB	Inactivé
Hépatite A	VAQTA 50, AVAXIM 80 et 160, HAVRIX 720 et 1 440	Inactivés
Hépatite B	ENGERIX B 10 et 20 HBVAXPRO 5 et 10	ADN recombinant (inactivés)
Leptospirose	SPIROLEPT	Inactivé
Méningocoque B	BEXSERO, TRUMENBA	Inactivés
Méningocoque C	NEISVAC, MENJUGATE	Inactivés
Papillomavirus humain	CERVARIX, GARDASIL 9	Pseudo-particules virales (inactivés)
Pneumocoque	PREVENAR 13, PNEUMOVAX (23)	Inactivés
Poliomyélite	IMOVAX POLIO	Inactivé
Rage	RABIPUR, VACCIN RABIQUE PASTEUR	Inactivés
Rotavirus	ROTARIX, ROTATEQ	Atténués
Tuberculose	BCG AJVaccines	Atténué
Varicelle	VARIVAX, VARILRIX	Atténués
Variole du singe	IMVANEX, JYNNEOS	Atténués
Zona	ZOSTAVAX	Atténué

Tableau 3 : Les vaccins combinés disponibles en France.

MALADIE	NOM DU VACCIN	TYPE DE VACCIN
Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite	REVAXIS	Inactivés
DTP + Coqueluche	INFANTRIXTETRA TETRAVAC	Inactivés DTCaP : anatoxine diphtérique et antigène coquelucheux à doses normales
	BOOSTRIXTERA REPEVAX	Inactivés dTcaP : anatoxine diphtérique et antigène coquelucheux à doses réduites
DTP + Coqueluche + Haemophilus B	PENTAVAC INFANRIXQUINTA	Inactivés
DTP + Coqueluche + Haemophilus B + Hépatite B	HEXYON VAXELIS INFANRIXHEXA	Inactivés
Hépatites A et B	TWINRIX	Inactivé
Hépatite A + Fièvre typhoïde	TYAVAX	Inactivé
Méningocoques A, C, W et Y	MENQUADFI NIMENRIX MENVEO	Inactivés
Rougeole + Oreillons + Rubéole	PRIORIX M-M-RVAXPRO	Atténués

IV.2. Le calendrier vaccinal en fonction des populations

Le calendrier vaccinal se base sur l'épidémiologie des maladies ainsi que sur les résultats obtenus sur le terrain avec la réponse immune des sujets vaccinés. Pour établir ce calendrier des vaccinations, il faut prendre en compte l'âge le plus favorable du patient pour chaque vaccination, l'épidémiologie des maladies, les périodes d'exposition et les risques liés à la maladie, et la réaction plus ou moins grande à la stimulation vaccinale.

Afin de faciliter leur administration, plusieurs vaccinations peuvent se faire simultanément, soit par le recours à des vaccins combinés, soit par l'administration de deux vaccins différents sur deux sites différents. Mais il ne faut jamais mélanger deux vaccins différents dans la même seringue.

La figure qui suit (Figure 15) représente le calendrier vaccinal 2023 de manière simplifiée, que l'on détaillera par la suite. On voit qu'il y a très souvent plusieurs administrations pour chaque vaccin et il faudra, dans la mesure du possible, respecter l'espacement entre ces doses vaccinales. (88,89)

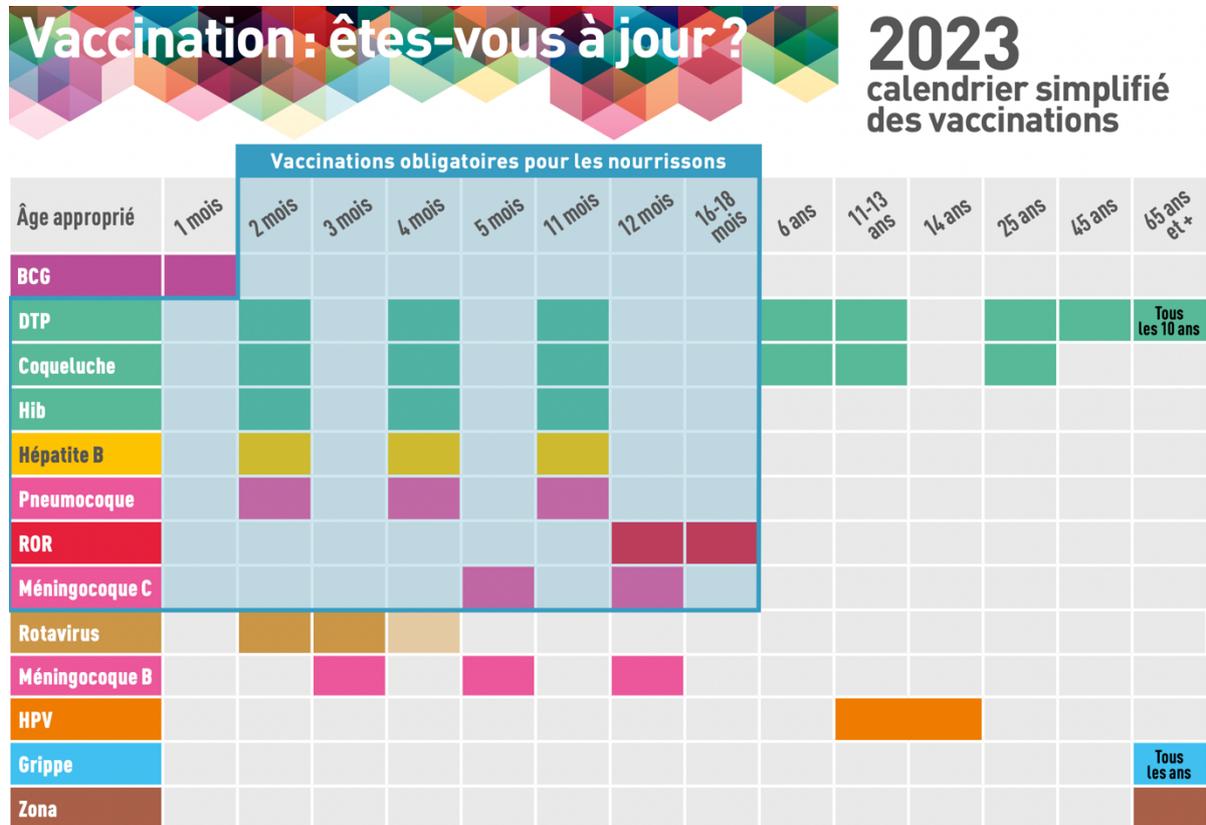


Figure 15 : Calendrier 2023 simplifié des vaccinations.
<https://vaccination-info-service.fr> : carte postale vaccination 2023

IV.2.1. Les vaccinations obligatoires

Les vaccinations obligatoires concernent les enfants de moins de 2 ans. Depuis le 1^{er} janvier 2018, il y a un changement dans le calendrier vaccinal avec l'obligation de 11 vaccins pour les enfants de moins de 2 ans alors qu'avant il n'y avait que 3 vaccins obligatoires : ceux contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Parmi ces 11 vaccins, on retrouve, en plus des 3 précédents, celui contre la coqueluche, l'Haemophilus influenzae de type B, l'hépatite B, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons, la rubéole et le méningocoque C.

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'Haemophilus influenzae et l'hépatite B se fait à l'aide d'un vaccin hexavalent afin de réduire le nombre d'injections : HEXYON, VAXELIS ou INFANRIXHEXA. La primo-vaccination se fait au 2^{ème} mois de vie puis elle est suivie de deux rappels, au 4^{ème} mois et au 11^{ème} mois de vie.

La vaccination contre les infections à pneumocoque nécessite 3 doses de PREVENAR au 2^{ème}, 4^{ème} et 11^{ème} mois de vie, comme pour le vaccin précédant. Ces deux vaccins peuvent donc être fait en même temps mais avec des sites d'injections différents.

La prévention des infections au méningocoque C s'effectue par l'injection de deux doses du vaccin NEISVAC au 5^{ème} et 12^{ème} mois. Cette 2^{ème} injection à l'âge de 12 mois peut être faite simultanément, mais toujours sur un site d'injection différent, avec le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. En effet, les vaccins PRIORIX ou M-M-RVAXPRO nécessitent une 1^{ère} dose à l'âge de 12 mois, suivie d'une 2^{ème} dose chez les enfants âgés de 16 à 18 mois.

Normalement, l'enfant de moins de 2 ans bénéficiera donc de 11 vaccins en 10 injections vaccinales et lors de 6 rendez-vous. De façon simplifiée, la vaccination obligatoire avant l'âge de 2 ans en fonction des mois de l'enfant se résume avec le tableau suivant (Tableau 4) : (88,89)

Tableau 4 : Les vaccinations obligatoires avant l'âge de 2 ans.

2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois
<p>HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIXHEXA</p> <p>+</p> <p>PREVENAR</p>	<p>HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIXHEXA</p> <p>+</p> <p>PREVENAR</p>	<p>NEISVAC</p>	<p>HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIXHEXA</p> <p>+</p> <p>PREVENAR</p>	<p>NEISVAC</p> <p>+</p> <p>PRIORIX ou M-M- RVAXPRO</p>	<p>PRIORIX ou M-M- RVAXPRO</p>

IV.2.2. Les vaccinations recommandées

- Chez le nourrisson :

En plus des vaccinations obligatoires vues précédemment, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande plusieurs vaccinations avant l'âge de 2 ans. On retrouve la vaccination contre le méningocoque B avec l'administration de 3 doses de BEXSERO à 3, 5 et 12 mois. Le TRUMENBA ne peut pas être utilisé car il n'est indiqué qu'à partir de l'âge de 10 ans.

La vaccination contre le rotavirus est maintenant conseillée afin d'éviter les formes graves de gastro-entérites. Le schéma vaccinal repose sur la prise par voie orale de 2 à 3 doses selon le vaccin utilisé. Le ROTARIX repose sur l'administration de deux doses, au 2^{ème} et au 3^{ème} mois, alors que le ROTATEQ possède le même schéma mais nécessite une dose supplémentaire au 4^{ème} mois.

Concernant la tuberculose, la vaccination n'est plus obligatoire depuis 2007 mais elle reste recommandée pour les enfants les plus exposés à cette maladie. Elle se fait par l'administration du vaccin BCG AJVACCINES à partir du 1^{er} mois de vie ; idéalement, la vaccination a lieu au cours du 2^{ème} mois de vie, lors de l'injection du vaccin hexavalent. Les nourrissons sont considérés à risque de tuberculose s'ils sont nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse, si l'un de leur parent est né dans un de ces pays, s'ils doivent séjourner pendant au moins un mois d'affilé dans l'un de ses pays, s'ils ont un antécédent familial de tuberculose ou s'ils ont une autre situation à risque (notamment, logement défavorable ou surpeuplé, contact régulier avec des personnes originaires d'un pays de forte endémie).

La primo-vaccination contre la Covid-19 est conseillée si les parents souhaitent faire vacciner leur nourrisson ou si celui-ci possède des facteurs de risques de la maladie (cancers, problèmes pulmonaires, hépatiques, rénaux, cardiaques vasculaires ou diabète). Elle est possible à partir de 6 mois de vie avec un schéma à 3 doses de vaccin jusqu'à l'âge de 4ans : une 1^{ère} dose du vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 pédiatrique (3 µg/dose) suivie d'une 2^{ème} dose 21 jours plus tard et enfin, d'une 3^{ème} dose 8 semaines après cette 2^{ème} dose. Si le nourrisson a déjà été infecté ou vacciné, il ne bénéficiera que d'une seule dose de vaccin 6 mois plus tard.

Les vaccinations obligatoires et conseillées chez l'enfant de moins de 2 ans peuvent être résumer dans le tableau suivant (Tableau 5) :

Tableau 5 : Les vaccins obligatoires et conseillés jusqu'à l'âge de 2 ans.

	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois
<u>Vaccins obligatoires</u>	HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIX HEXA + PREVENAR		HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIX HEXA + PREVENAR	NEISVAC	HEXYON ou VAXELIS ou INFANRIX HEXA + PREVENAR	NEISVAC + PRIORIX ou M-M- RVAXPRO	PRIORIX ou M-M- RVAXPRO
<u>Vaccins conseillés</u>	ROTARIX ou ROTATEQ + BCG AJVACCINES	BEXSERO + ROTARIX ou ROTATEQ	ROTATEQ	BEXSERO		BEXSERO	

Les vaccinations qui vont suivre concernent des situations particulières où le nourrisson peut être amené à bénéficier d'autres doses vaccinales. Commençons par la vaccination contre l'hépatite A qui peut être proposée si le nourrisson est amené à séjourner dans des structures collectives pour l'enfance ou pour jeunes handicapés, s'il est atteint de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique ou lorsqu'un des membres de la famille est originaire d'un pays de forte endémie et est susceptible d'y séjourner. L'administration se fait dès l'âge de 1 an avec les vaccins HAVRIX 720 ou AVAXIM 80 à raison de 2 doses espacées de 6 mois. Cette 2^{ème} dose de rappel peut être faite jusqu'à 5 ans après la 1^{ère} dose pour le vaccin HAVRIX 720 et jusqu'à 7 ans pour le vaccin AVAXIM 80.

Concernant la grippe, la vaccination peut être proposée si le nourrisson est atteint de pathologies respiratoires telles que l'asthme, l'insuffisance respiratoire chronique obstructive, la mucoviscidose ou encore d'un déficit immunitaire. A partir de l'âge de 6 mois, il est conseillé d'administrer une dose des vaccins FLUARIXTETRA, INFLUVACTETRA ou VAXIGRIPTETRA suivie d'une dose de rappel 1 mois après pour la 1^{ère} année puis une seule dose chaque année suivante.

La vaccination contre les méningocoques A, C, Y et W peut être proposée aux nourrissons ayant un déficit en complément (cascade d'enzymes permettant la défense de l'organisme face à une infection), une asplénie (absence de rate) ou ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. A partir de 6 semaines de vie, on pourra lui administrer le vaccin NIMENRIX à raison de 2 doses espacées de 2 mois puis d'un rappel au 12^{ème} mois (en respectant 2 mois entre la 2^{ème} dose et le rappel). Si l'on attend l'âge de 6 mois pour débiter la vaccination avec le NIMENRIX, on lui injectera une dose suivie d'une dose de rappel au 12^{ème} mois (en respectant 2 mois entre la 1^{ère} dose et le rappel). Mais à partir des 12 mois de vie, on peut administrer le vaccin MENQUADFI en dose unique ou attendre l'âge de 2 ans pour administrer le vaccin MENVEO en dose unique aussi.

Enfin, la vaccination contre le pneumocoque comporte 3 doses obligatoires au 2^{ème}, 4^{ème} et 11^{ème} mois de vie. Cependant, si le nourrisson est prématuré, immunodéprimé ou s'il est à haut risque d'infection à pneumocoque, une dose complémentaire de PREVENAR13 peut être administrée au 3^{ème} mois de vie. (88,89)

- Chez l'enfant et l'adolescent :

A l'âge de 6 ans puis entre 11 et 13 ans, il est recommandé d'effectuer le rappel de la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. Cela permet de renforcer la primo-vaccination effectuée chez le nourrisson et de prolonger la protection. Le rappel à l'âge de 6 ans est réalisé avec les vaccins INFANRIXTETRA ou TETRAVAC car ils

contiennent l'anatoxine diphtérique et l'antigène coquelucheux à doses normales alors que le rappel des 11-13 ans est fait avec les vaccins REPEVAX ou BOOSTRITETRA car ils contiennent l'anatoxine diphtérique et l'antigène coquelucheux à doses réduites, ce qui permet de réduire le risque de réaction allergique à l'âge adulte.

Il est recommandé de vacciner les adolescents contre les infections à papillomavirus humains, d'autant plus que cette vaccination est plus efficace si les jeunes n'ont pas encore été exposés au risque de papillomavirus. Dans tous les cas, toute initiation de vaccination sera débutée et terminée avec le vaccin GARDASIL car il contient 9 souches. Pour les filles et les garçons de 11 à 14 ans révolus, il faudra injecter 2 doses à 6 mois d'intervalle alors que pour les filles et les garçons de 15 à 19 ans révolus ainsi que pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus, il conviendra d'administrer 3 doses à 0, 2 et 6 mois. Cependant, si une vaccination a été initiée avec le vaccin CERVARIX à 2 souches, elle sera terminée avec celui-ci car les vaccins ne sont pas interchangeables. Si les filles ont entre 11 et 14 ans révolus, il faudra injecter 2 doses espacées de 6 mois alors que si elles ont entre 15 et 19 ans révolus, il conviendra d'administrer 3 doses à 0, 1 et 6 mois.

Depuis l'année 2023, la vaccination contre la grippe saisonnière est ouverte aux enfants de 2 à 17 ans sans comorbidité afin de limiter les syndromes grippaux et la diffusion de la maladie. L'injection sera faite chaque année avec une dose unique des vaccins FLUARIXTETRA, INFLUVACTERE ou VAXIGRIPTETRA. Chez l'enfant de moins de 9 ans et n'ayant pas été vacciné auparavant, cette injection sera suivie d'une dose de rappel 1 mois après avec le même vaccin.

La vaccination contre la Covid-19 est toujours conseillée si les parents souhaitent faire vacciner leur enfant ou si celui-ci possède des facteurs de risques de la maladie (cancers, problèmes pulmonaires, hépatiques, rénaux, cardiaques vasculaires ou diabète). Elle se fait par l'injection d'une dose du vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 pédiatrique (10 µg/dose) pour les enfants de 5 à 11 ans et, à partir de 12 ans, elle est réalisée avec le vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 adulte (30 µg/dose) Dans les deux cas, la vaccination nécessite une seule dose de vaccin quel que soit le passé vaccinal et elle doit respecter un délai de 6 mois après la dernière injection ou infection.

Il est possible de vacciner les adolescents âgés de 12 à 18 ans contre la varicelle s'ils n'ont jamais contracté cette maladie : un dosage des anticorps peut être pratiqué pour confirmer cela. La vaccination se fera en 2 injections du vaccin VARIVAX espacées de 4 à 8 semaines ou 2 injections du vaccin VARILRIX espacées de 6 à 10 semaines. (88,89)

- Chez l'adulte :

A l'âge adulte, plusieurs vaccins sont recommandés dont les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. Le premier rappel concernera toutes les maladies précédentes et sera fait à l'âge de 25 ans avec le REPEVAX ou le BOOSTRIXETTRA ; si une vaccination contre la coqueluche a été réalisée dans les 5 ans auparavant, on utilisera un vaccin sans la coqueluche comme le REVAXIS. Par la suite, les rappels se feront avec le vaccin REVAXIS, donc sans la coqueluche, tous les 20 ans, c'est-à-dire à l'âge de 45 ans et de 65 ans, puis, après 65 ans, les rappels se feront tous les 10 ans. Cependant, il reste tout à fait possible de vacciner avec le vaccin contenant la coqueluche à chaque rappel dans le cadre de la stratégie du cocooning, c'est-à-dire lorsque l'adulte a une vaccination coquelucheuse de plus de 10 ans et qu'il va être en contact étroit avec un nourrisson.

La grippe étant une maladie saisonnière, la vaccination se fera chaque année afin de couvrir toute la période durant laquelle la grippe est présente. Les personnes de plus de 65 ans et celles souffrant de comorbidités reçoivent un bon de prise en charge afin de les inciter à se faire vacciner mais toute personne désirant se faire vacciner le pourra. On injectera à l'adulte une dose unique de VAXIGRIPTETRA, d'INFLUVACTETTRA ou de FLUARIXTETTRA ; si le patient a plus de 65 ans, il bénéficiera d'une dose unique d'EFFLUELDA car il est quatre fois plus dosé en antigènes.

La vaccination contre la Covid-19 est recommandée pour les personnes les plus fragiles, c'est-à-dire les personnes les plus âgées ou atteintes de comorbidités, mais elle reste tout de même conseillée pour toute la population. L'injection du vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 (30 µg/dose) peut être faite 6 mois après la dernière infection ou injection.

On peut proposer à la personne âgée de 65 à 74 ans de la vacciner contre le zona, même si elle a déjà eu des épisodes de zona, car il s'agit de la population la plus touchée et la plus à risque de développer des douleurs post-zostériennes. Cette dose unique sera faite avec le vaccin ZOSTAVAX et ne nécessite aucun rappel.

Il est possible de suggérer la vaccination contre la varicelle si la personne n'a aucun antécédant de cette maladie. Elle pourra effectuer un contrôle sérologique des anticorps si elle le souhaite. On parle donc des femmes en âge de procréer et ayant un projet de grossesse, des femmes à la suite de leur 1^{ère} grossesse, des adultes étant en contact étroit avec une personne atteinte de varicelle ainsi que de toute personne non immunisée en contact avec des personnes immunodéprimées. Cette vaccination se fera en 2 injections du vaccin VARIVAX espacées de 4 à 8 semaines ou en 2 injections du vaccin VARILRIX espacées de 6 à 10 semaines.

Nous allons tout de même aborder un rattrapage que l'on observe souvent à l'âge adulte car, auparavant, les adultes ne se vaccinaient pas contre les infections à pneumocoque. Si la personne n'a jamais été vaccinée, elle recevra une injection du vaccin PREVENAR13 suivie d'une dose de PNEUMOVAX23 environ 2 mois après. (88,89)

IV.2.3. Les vaccinations des femmes enceintes et des patients immunodéprimés

- Chez les femmes enceintes :

Il est important pour les femmes enceintes d'être à jour dans leurs vaccinations avant de débiter leur grossesse, même si d'autres vaccins, que nous allons aborder par la suite, peuvent être proposés durant leur grossesse.

La vaccination contre la grippe est conseillée depuis 2012 pour réduire le risque de naissance prématurée, de fausses-couches ou de malformations. Cette injection unique peut se faire avec les vaccins VAXIGRIPTETRA, FLUARIXTETRA ou INFLUVACTETRA, quel que soit le terme de la grossesse.

La vaccination contre la coqueluche est maintenant recommandée à chaque grossesse, et cela, indépendamment du temps écoulé depuis la vaccination précédente. Elle a pour but le passage des anticorps de la mère au fœtus à travers le placenta afin que le nouveau-né soit protégé dans ses premières semaines de vie. Cette vaccination se fera entre la 20^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée avec une injection des vaccins REPEVAX ou BOOSTRIXTETRA. Si cette vaccination n'est pas effectuée pendant la grossesse, il faudra appliquer la stratégie du cocooning qui consiste à vacciner contre la coqueluche les personnes en contact étroit avec le nourrisson afin d'assurer sa protection dans ses premiers mois de vie. Les personnes concernées sont celles qui n'ont jamais été vaccinées ou celles qui ont été vaccinées il y a plus de 5 ans (pour les moins de 25 ans) ou il y a plus de 10 ans (pour les plus de 25 ans).

La femme enceinte étant considérée comme une personne plus fragile, on lui proposera la vaccination contre la Covid-19 afin d'éviter de développer une forme grave de la maladie. De plus, cette vaccination permet de transmettre les anticorps de la maman au fœtus pour qu'il soit aussi protégé. Elle est possible dès le 1^{er} trimestre de grossesse avec l'injection du vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 (30 µg/dose). (88,89)

- Chez les patients immunodéprimés :

Les personnes immunodéprimées ont un risque important d'infections, ce qui justifie des recommandations vaccinales spécifiques. En effet, l'immunodépression peut entraîner une diminution du pouvoir immunogène des vaccins, ce qui rendra la vaccination moins efficace et pourra engendrer des doses vaccinales supplémentaires. Parmi les personnes immunodéprimées, on peut citer, par exemple, les patients vivant avec le VIH, atteints d'un cancer ou d'une maladie auto-immune, traités par corticothérapie ou immunosuppresseurs ou encore les patients ayant eu une greffe d'organe.

Concernant la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche, le premier rappel concernera toutes ces maladies et sera fait à l'âge de 25 ans avec le REPEVAX ou le BOOSTRIX/TETRA comme pour les adultes immunocompétents. La différence se fera par la suite car il faudra que la personne immunodéprimée réalise le rappel vaccinal sans la coqueluche tous les 10 ans, donc à partir de l'âge de 35 ans (et non à partir de 45 ans) avec le vaccin REVAXIS.

La vaccination contre la grippe est conseillée et sera pratiquée avec une injection annuelle des vaccins VAXIGRIPTETRA, FLUARIX/TETRA ou INFLUVACTETRA, lors de la campagne de vaccination.

La vaccination contre la Covid-19 peut être faite 3 mois après la dernière injection ou infection, et non au bout de 6 mois. Cela permettra d'éviter de développer une forme grave de la maladie. On injectera une dose du vaccin COMIRNATY Omicron XBB1.5 (30 µg/dose).

La vaccination contre l'hépatite B concerne plutôt la personne immunodéprimée vivant avec le VIH en raison de son exposition au risque et si elle n'a aucun marqueur sérologique du virus de l'hépatite B. Elle sera réalisée à l'aide de 4 injections d'une double dose du vaccin ENGERIX B20, soit 40 µg par injection : les 3 premières doses se feront à 1 mois d'intervalle et la 4^{ème} dose se fera 6 mois après la 1^{ère} dose. La personne fera ensuite un contrôle sérologique annuel et elle bénéficiera d'une dose de rappel si son taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 UI/mL.

Dès l'âge de 2 ans, la vaccination contre le pneumocoque est conseillée chez les patients immunodéprimés. S'ils n'ont jamais été vaccinés, ils recevront une injection du vaccin PREVENAR13 suivie d'une dose de PNEUMOVAX23 environ 2 mois après. Par la suite, on leur recommande d'avoir un rappel avec le vaccin PNEUMOVAX 23 tous les 5 ans. (88,89)

IV.2.4. Les vaccinations des professionnels de santé

Concernant les professionnels de santé, plusieurs vaccinations sont recommandées ou obligatoires. Commençons par les étudiants des professions médicales, paramédicales et pharmaceutiques qui ont l'obligation d'être vaccinés contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B. Il en est de même pour les professionnels travaillant dans des établissements de soins ou de santé. S'ils ne l'ont pas été précédemment, on pourra effectuer un rattrapage en injectant :

- 3 doses de vaccin contre l'hépatite B (ENGERIX B20) à 0, 1 et 6 mois. Si la protection vaccinale est souhaitée très rapidement, on peut proposer 3 injections du vaccin précédent au 1^{er}, 7^{ème} et 21^{ème} jour, mais en ajoutant une dose de rappel 1 an après la 1^{ère} injection.
- Une première dose des vaccins REPEVAX ou BOOSTRIXTETRA qui contiennent l'anatoxine diphtérique et l'antigène coquelucheux à doses réduites suivie de 2 rappels du vaccin REVAXIS, ne contenant pas la coqueluche, à 2 et 6 mois.

En revanche, pour les professionnels de santé libéraux et les pharmaciens, les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B ne sont que fortement recommandées, même si, de nos jours, la plupart d'entre eux sont vaccinés.

Pour les professions citées auparavant, les vaccinations contre la grippe, la Covid-19 et la coqueluche sont recommandées. L'injection du vaccin contre la grippe (VAXIGRIPTETRA, FLUARIXTETRA ou INFLUVACTETRA) se fera chaque année lors de la campagne de vaccination alors que l'administration du vaccin contre la Covid-19 (COMIRNATY Omicron XBB1.5, 30 µg/dose) sera réalisée tous les 6 mois. Le rattrapage de la vaccination de la coqueluche sera fait en injectant une dose des vaccins REPEVAX ou BOOSTRIXTETRA qui contiennent l'anatoxine diphtérique et l'antigène coquelucheux à doses réduites. Puis, ces personnes devront se recalculer sur le calendrier vaccinal des rattrapages (25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans).

On peut également citer les personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contaminations car ils peuvent être amenés à manipuler du matériel contaminé. Leur vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B sera obligatoire.

Dans tous les cas, il faudra suivre les mêmes recommandations de rattrapage que nous avons abordé un peu plus haut pour les étudiants. (88,89)

IV.2.5. Interchangeabilité des vaccins

De manière générale, un schéma vaccinal débuté avec un type de vaccin doit être poursuivi avec ce même vaccin. Cependant, il existe de fréquentes pénuries de vaccins ainsi qu'une multiplicité de vaccins pour une même pathologie. Ces deux constatations nous amènent à nous poser la question de l'interchangeabilité de ces vaccins. Celle-ci est possible si les vaccins ont la même indication ainsi qu'un calendrier similaire, s'ils sont autorisés pour la même population et s'ils contiennent les mêmes composants en quantités similaires.

Concernant les vaccins dont l'interchangeabilité est possible, on en retrouve plusieurs qui sont récapitulés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

- Les vaccins hexavalents contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B (HEXYON, VAXELIS, INFANRIX) mais aussi les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche à doses complètes (INFANRIXTETRA, TETRAVAC) et à doses réduites (REPEVAX, BOOSTRIXTETRA).
- Les vaccins contre l'hépatite A en respectant les formes pédiatriques (HAVRIX 720, AVAXIM 80) et les formes adultes (HAVRIX 1440, AVAXIM 760, VAQTA).
- Les vaccins contre l'hépatite B en respectant les formes pédiatriques (HBVAXPRO 5, ENGERIX B10) et les formes adultes (HBVAXPRO 10, ENGERIX B20).
- Les vaccins contre les méningocoques A, C, W, Y en respectant l'âge minimal : MENVEO (à partir de 2 ans), MENQUADFI (à partir de 12 mois) et NIMENRIX (à partir de 6 semaines).
- Les vaccins contre la rage (RABIPUR, VACCIN RABIQUE PASTEUR).
- Les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (PRIORIX, M-M-VAXPRO).
- Les vaccins contre la varicelle (VARILRIX, VARIVAX).

Tableau 6 : Les vaccins interchangeables.

Pathologie	Vaccins
Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite + Coqueluche (doses complètes)	INFANRIXTETRA / TETRAVAC
Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite + Coqueluche (doses réduites)	REPEVAX / BOOSTRIXTETRA
Diphtérie + Tétanos + Poliomyélite + Coqueluche + Haemophilus B + Hépatite B	HEXYON / VAXELIS / INFANRIX
Hépatite A	HAVRIX 720 / AVAXIM 80 (formes pédiatriques)
	HAVRIX 1440 / AVAXIM 160 / VAQTA (formes adultes)
Hépatite B	HBVAXPRO 5 / ENGERIX B10 (formes pédiatriques)
	HBVAXPRO 10 / ENGERIX B20 (formes adultes)
Méningocoques A, C, W, Y (en respectant l'âge minimal)	MENVEO (à partir de 2 ans) / MENQUADFI (à partir de 12 mois) / NIMENRIX (à partir de 6 semaines)
Rage	RABIPUR / VACCIN RABIQUE PASTEUR
Rougeole + Oreillons + Rubéole	PRIORIX / M-M-VAXPRO
Varicelle	VARILRIX / VARIVAX

Nous allons terminer avec les vaccins qui ne sont pas interchangeables et dont le schéma vaccinal doit être poursuivi avec le même vaccin. On trouve :

- Le vaccin contre le méningocoque B dont les souches vaccinales sont différentes ainsi que l'âge d'administration : le BEXSERO est indiqué à partir de 2 mois alors que le TRUMENBA l'est à partir de 10 ans.
- Les vaccins contre le méningocoque C car seul le NEISVAC dispose d'une AMM avec un schéma de primovaccination à une dose unique avant l'âge de 12 mois alors que le MENJUGATE n'a l'AMM qu'à partir de 12 mois.
- Les vaccins contre les infections à papillomavirus en raison de la bivalence du CERVARIX qui contient 2 types différents du papillomavirus et de la nonavalence du GARDASIL9 qui contient 9 types différents du papillomavirus. Le CERVARIX n'est indiqué que chez les filles qui ont initié une vaccination avec ce vaccin.

- Les vaccins contre le pneumocoque en raison de leur valence, c'est-à-dire le nombre de germe différents de la maladie qu'ils comportent, ainsi que de leur indication d'âge. En effet, le PREVENAR13 est indiqué à partir de 2 mois et contient 13 valences alors que le PNEUMOVAX (23) est indiqué à partir de 2 ans et contient 23 valences. Cependant, ils sont souvent complémentaires car l'injection du PREVENAR13 est généralement suivie d'une injection du PNEUMOVAX (23).
- Les vaccins contre le rotavirus ne doivent pas être intervertis : le ROTARIX est un vaccin monovalent contenant une seule souche du virus et avec un schéma à 2 doses alors que le ROTATEQ est un vaccin pentavalent contenant 5 souches du rotavirus et avec un schéma à 3 doses. (89,90)

IV.3. La place du pharmacien dans la vaccination

Le rôle du pharmacien d'officine a connu une importante évolution ces dernières années en matière de vaccination. En effet, l'administration du vaccin contre la grippe par les pharmaciens a débuté en 2017. Il s'en est suivi la vaccination contre la Covid-19 à partir de la fin d'année 2020. Par la suite, la fin d'année 2022 a été marquée par l'autorisation, pour le pharmacien, de vacciner contre plusieurs maladies mais seulement si ces vaccins étaient prescrits par un autre professionnel de santé. Mais c'est en août 2023 qu'il y a eu un tournant : en effet, le pharmacien a obtenu le droit de prescription pour plusieurs vaccins, ainsi que le droit de les administrer. Cette avancée a permis de renforcer la relation de confiance que le patient a envers son pharmacien.

Nous commencerons par voir la vaccination contre la grippe à l'officine car c'est le premier vaccin que le pharmacien d'officine a pu administrer. Nous continuerons avec la vaccination contre la Covid-19 à l'officine. Nous verrons ensuite que ces deux vaccinations m'ont permis d'élaborer un questionnaire. Enfin, nous terminerons en abordant les autres vaccinations que le pharmacien d'officine a le droit d'administrer et de prescrire.

Toutes ces parties s'appuieront sur des statistiques que j'ai pu extraire de la pharmacie d'officine dans laquelle je travaille à Feytiat (87). Il s'agit d'une pharmacie ouverte du lundi au samedi en continue et composée de 5 pharmaciens, 6 préparatrices et 2 apprenties préparateurs.

IV.3.1. Les vaccinations contre la grippe et la Covid-19 à l'officine

- La vaccination contre la grippe :

La vaccination contre la grippe par le pharmacien d'officine est le 1^{er} vaccin qui a obtenu cette autorisation. Cela faisait face à la recrudescence des cas graves de grippe et aux décès liés.

Une expérimentation a commencé avec le décret n°2017-985 du 10 mai 2017 qui autorisait les pharmaciens d'officine de deux régions à vacciner contre la grippe : l'Auvergne Rhône Alpes et la Nouvelle Aquitaine. Les pharmaciens volontaires devaient suivre une formation afin de pouvoir vacciner dans leur officine. Ils avaient ensuite l'autorisation de vacciner les personnes adultes de plus de 18 ans, à l'exception des femmes enceintes et des personnes qui n'ont jamais été vaccinées contre la grippe. Les patients se présentaient avec un bon de prise en charge pour récupérer le vaccin à la pharmacie puis plusieurs cas se présentaient : si le patient avait déjà été vacciné dans les 3 ans auparavant, alors le pharmacien d'une des deux régions pouvait le vacciner, et dans le cas contraire, c'était le médecin ou la sage-femme qui le vaccinait. Cela a pu être mis en place lors de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière de 2017-2018 qui s'est déroulée d'octobre 2017 à janvier 2018. Il faut savoir que certains patients éligibles à cette vaccination n'étaient pas identifiés par l'assurance maladie mais le médecin ou la sage-femme pouvaient leur prescrire ce bon. Cette expérimentation fut une réussite car la couverture vaccinale antigrippale a augmenté sur ces deux régions.

Face à ce succès, la campagne de vaccination 2018-2019 contre la grippe a été élargie aux pharmacies d'officine de deux autres régions : les Hauts de France et l'Occitanie. Celle-ci s'est déroulée d'octobre 2018 à janvier 2019 et a permis d'augmenter la couverture vaccinale. (91,92,93)

Cette réussite a entraîné l'élargissement de la vaccination contre la grippe par le pharmacien à l'officine dans tout le territoire par le décret 2019-357 du 23 avril 2019. Cela a pu être mis en place dès la campagne de vaccination 2019-2020 et s'est adressé aux adultes et aux enfants présentant des comorbidités : c'est-à-dire les plus de 65 ans, ceux souffrant de pathologies chroniques ou d'obésité, ou encore les femmes enceintes. Cependant, les patients de moins de 18 ans devront avoir une prescription médicale faite par le médecin (94)

Ainsi, depuis 2019, cette campagne de vaccination contre la grippe est reconduite chaque année d'octobre à janvier. Les personnes éligibles à cette vaccination bénéficient d'un bon de prise en charge pour se faire vacciner sans reste à charge. Toutefois, les autres patients, sans bon de prise en charge, peuvent se faire vacciner mais doivent régler ce vaccin. (95,96)

Une nouveauté est apparue lors de la campagne 2023-2024 car la vaccination contre la grippe saisonnière a été ouverte aux enfants de 2 à 17 ans sans comorbidités.

Dans tous les cas, le pharmacien d'officine doit avoir suivi une formation théorique et pratique afin de vacciner les patients. Si le patient n'a pas reçu de bon de prise en charge et que le pharmacien considère qu'il est un patient à risque, il pourra lui délivrer son bon afin d'obtenir une prise en charge à 100%. (97)

Cette nouvelle mission de vaccination contre la grippe par le pharmacien permet d'instaurer une plus forte relation de confiance avec le patient. Afin d'illustrer cela, j'ai pu extraire les données des campagnes de vaccination antigrippale des années 2021, 2022 et 2023 à la pharmacie dans laquelle je travaille. Ces données sont rassemblées dans la figure 16 ci-dessous. Nous pouvons ainsi voir que le nombre de patients que nous avons vacciné n'a jamais cessé d'augmenter : 574 en 2021, 771 en 2022 et 829 en 2023. Cela montre bien que le pharmacien a une place importante dans cette campagne de vaccination auprès du patient. Nous observons aussi que, chaque année, il y a un pic de vaccination au mois de novembre qui correspond généralement à l'arrivée de la grippe saisonnière.

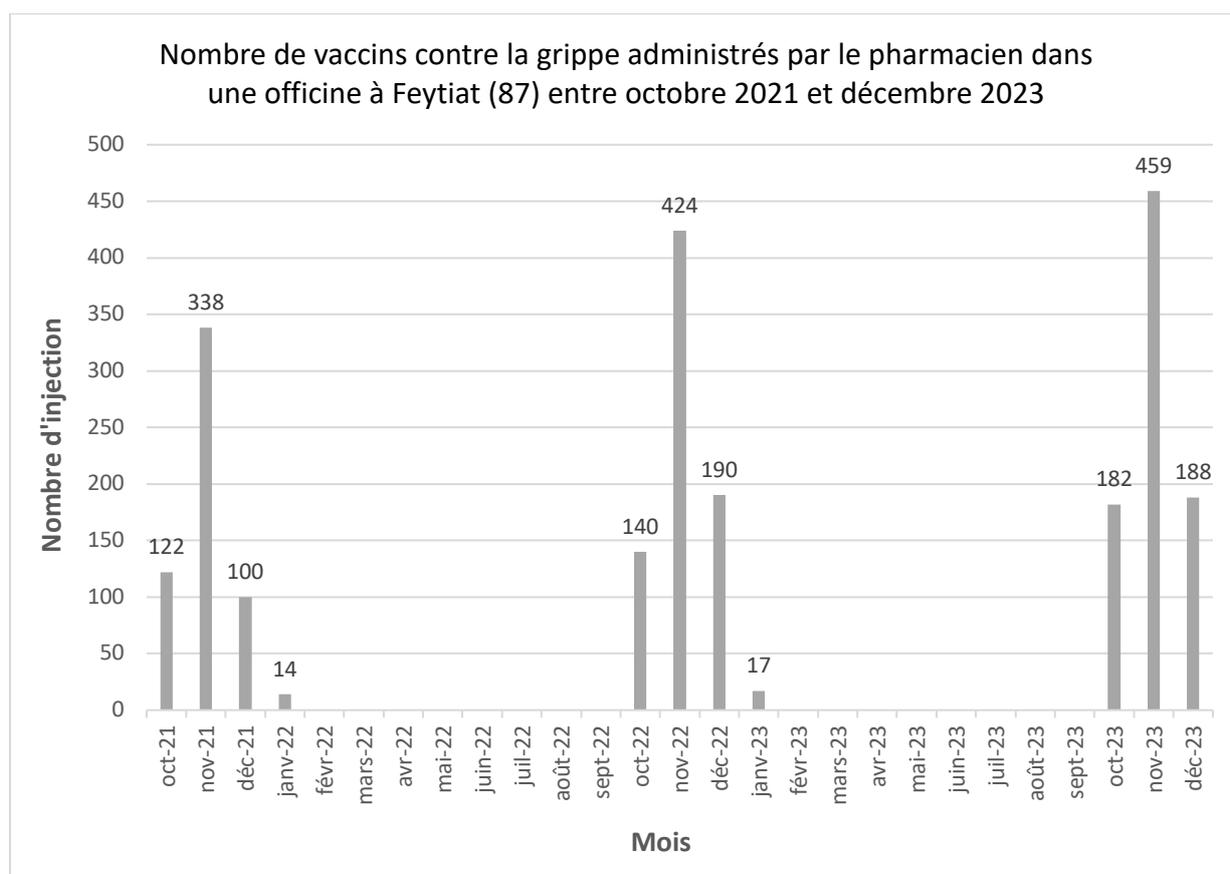


Figure 16 : Graphique représentant les vaccins contre la grippe administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine entre octobre 2021 et décembre 2023.

- La vaccination contre la Covid-19 :

La pandémie de Covid-19 a débuté fin 2019 en Chine avant d'arriver en France début 2020. Face à ce virus instable, très contagieux et meurtrier, les chercheurs ont dû créer un vaccin contre celui-ci le plus rapidement possible. Ainsi, fin 2020, les premiers vaccins à ARN messagers sont apparus et ont obtenus l'AMM. Cela a permis de débuter la campagne de vaccination contre la Covid-19 fin décembre 2020 en préconisant une vaccination tous les 6 mois. Afin d'illustrer cette vaccination, j'ai pu extraire les données des vaccins contre la Covid-19 injectés entre juillet 2021 et décembre 2023. Ces données sont rassemblées dans la figure 17 ci-dessous.

Cette circulation du virus de la Covid-19 a vu naître le pass sanitaire dans tous les lieux publics. Il correspond soit à un justificatif vaccinal, soit à un résultat de dépistage négatif ou soit à un certificat de rétablissement. Il est devenu obligatoire en août 2021 pour les adultes et en septembre 2021 pour les mineurs de 12 à 17 ans avant de prendre fin en août 2022. Une obligation vaccinale a été instaurée pour tous le personnel soignant et les personnes au contact de personnes fragiles de septembre 2021 à mars 2023.

Dans la figure 17, nous voyons que la campagne de vaccination, le pass sanitaire et l'obligation vaccinale, se reflètent sur le nombre de vaccins administrés contre la Covid-19. En effet, on observe une croissance des vaccinations entre octobre 2021 et janvier 2022 qui correspond aux premières doses vaccinales. On observe un 2nd pic entre mai et juillet 2022 et un 3^{ème} pic entre octobre 2022 et janvier 2023, qui correspondent au rappel du vaccin 6 mois après. (98,99,100)

Les pharmaciens d'officine ont pu commencer à vacciner contre la Covid-19 à partir de mars 2021 grâce au décret 2021-248. La formation qu'ils ont suivie pour la vaccination contre la grippe était suffisante. Selon l'avis de la HAS du 23 février 2023, il est fortement recommandé de bénéficier d'une dose annuelle de vaccin contre la Covid-19 pour les personnes fragiles, tout en respectant un intervalle de 6 mois après la dernière dose. C'est pour cela que l'on observe une baisse des vaccinations entre janvier 2023 et octobre 2023. On peut tout de même conclure sur la relation étroite qui existe entre le pharmacien et son patient car celui-ci vient se faire vacciner à l'officine.

La nouveauté de cette année 2023 est que la HAS recommande de proposer l'injection concomitante des vaccins contre la grippe et la Covid-19 dans deux bras différents. (101,102)

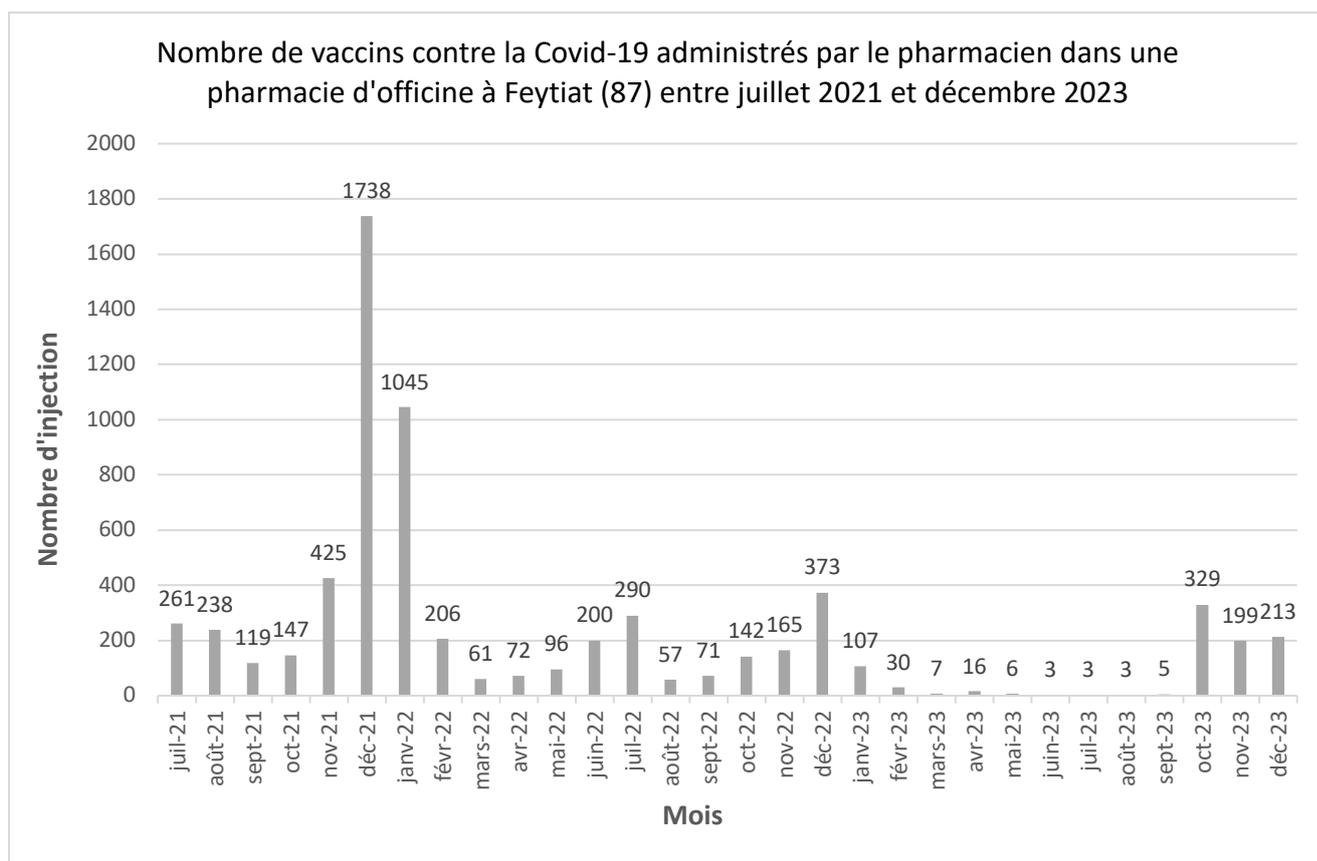


Figure 17 : Graphique représentant les vaccins contre la Covid-19 administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine entre juillet 2021 et décembre 2023.

- Le questionnaire :

Au cours du mois de décembre 2022, j'ai pu faire remplir un questionnaire à 50 patients, de façon aléatoire, dans la pharmacie où je travaille. Celui-ci reflète l'intérêt que nos patients portent à la vaccination par le pharmacien à l'officine et la confiance qu'ils lui portent.

L'âge moyen de nos patients était de 63 ans mais le plus jeune avait 17 ans alors que le plus âgé avait 91 ans. Parmi eux, nous comptons 23 hommes contre 27 femmes, ce qui est assez équivalent.

La figure 18 suivante représente ce questionnaire qui comporte 6 questions.

Vous êtes : une femme un homme

Votre âge :

Q1 : Vous venez vous faire vacciner pour : la grippe la Covid19

Q2 : Vous êtes-vous déjà fait vacciner en pharmacie ? Oui Non

Q3 : Comment avez-vous appris que la vaccination à l'officine était possible ?

Par votre pharmacien Grâce aux informations à la radio, sur internet, à la télévision

Par votre médecin Par votre entourage Autres :

Q4 : Qu'est-ce qui vous a poussé à choisir votre pharmacien pour cette vaccination ?

Les conseils du pharmacien Les informations à la radio, sur internet, à la télévision

La proximité de votre pharmacie Autres :

Q5 : Sur une échelle de 1 à 10, quel est votre degré de confiance en votre pharmacien sur cette vaccination :

Aucune confiance

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Entière confiance

Q6 : Recommanderiez-vous la vaccination à l'officine à votre entourage ? Oui Non

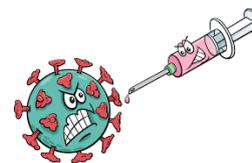


Figure 18 : Questionnaire sur la vaccination contre la grippe et la Covid-19 dans une officine durant le mois de décembre 2022.

J'ai rassemblé les réponses des questions 1 à 5 dans des diagrammes que l'on peut voir avec la figure 19 ci-dessous.

On observe que la vaccination contre la Covid-19 est plus sollicitée au mois de décembre que celle contre la grippe. Cela est normal car la campagne de vaccination antigrippale débute en octobre et beaucoup de patients se font vacciner en novembre.

On peut aussi dire que le patient a confiance en son pharmacien concernant la vaccination pour deux raisons. Tout d'abord, on voit que pratiquement trois quarts des patients étaient déjà venus se faire vacciner par leur pharmacien. Cela signifie que le patient a déjà eu une bonne expérience avec ce dernier et qu'il souhaite la réitérer. De plus, sur une échelle de satisfaction de 1 à 10, les patients n'ont mis que des notes supérieures ou égales à 8 avec un maximum de 9 et 10. Cela montre que les patients ont vécu une bonne expérience.

La plupart des patients ont appris que la vaccination était possible à l'officine par les informations à la radio, la télévision ou sur internet, mais aussi en parlant avec leur entourage ou leur pharmacien. Cela montre que cette mission du pharmacien est mise en avant par plusieurs supports.

On remarque que les patients ont plutôt choisi de se faire vacciner par le pharmacien grâce à la proximité de leur pharmacie ou aux conseils de leur pharmacien. Cela montre que celui-ci est un élément important dans la vaccination.

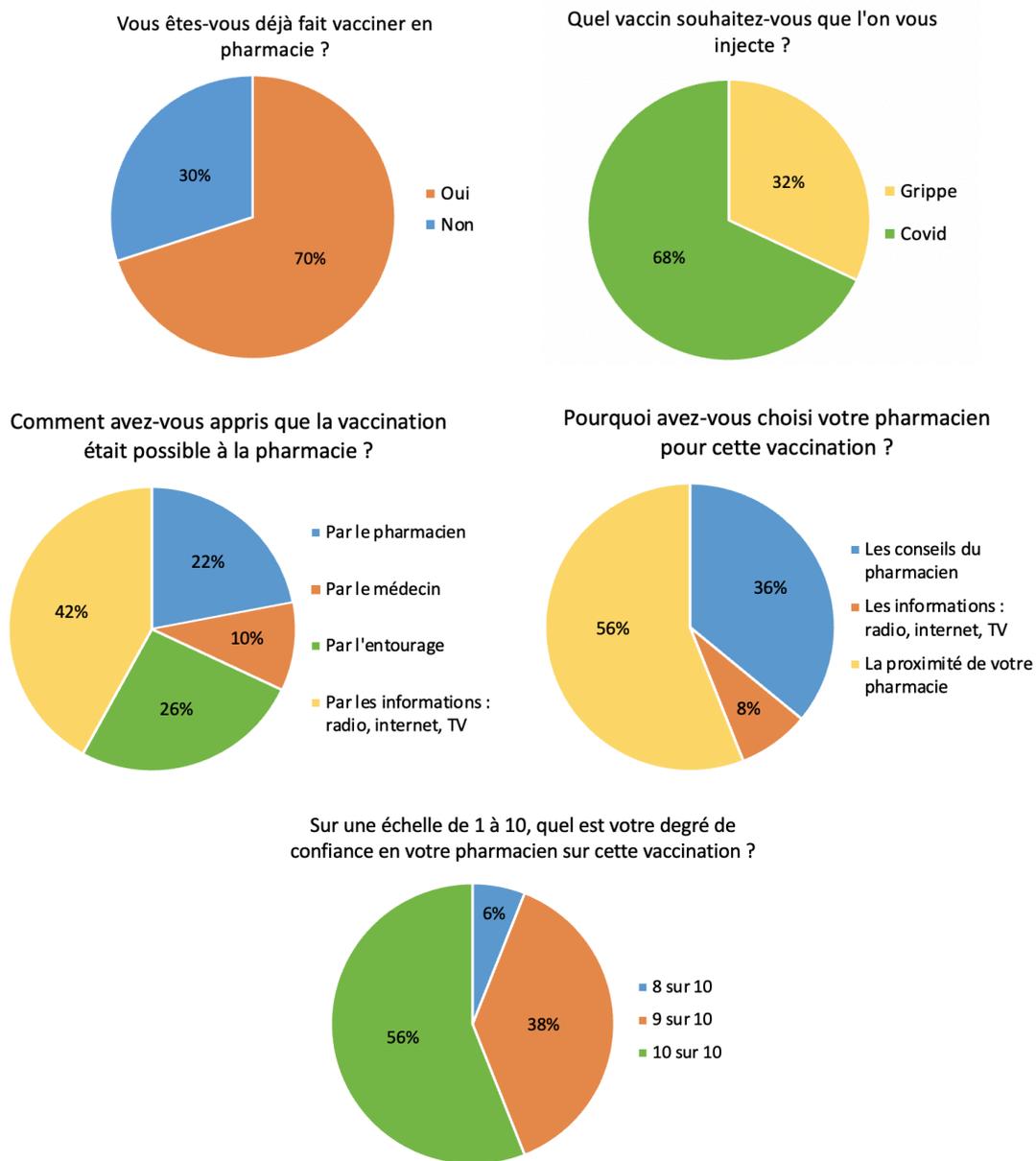


Figure 19 : Diagrammes des réponses aux questions 1 à 5 du questionnaire sur la vaccination.

A l'issu des vaccinations, on peut dire que tous nos patients étaient satisfaits car ils ont tous affirmé qu'ils recommanderaient la vaccination à l'officine à leur entourage.

IV.3.2. Les autres vaccinations à l'officine

- Les vaccins administrables sur présentation d'une ordonnance :

Le pharmacien d'officine avait déjà l'autorisation de vacciner les patients contre la grippe et la Covid-19 sans ordonnance. Mais une avancée a été faite avec l'article 5125-1-1 A du code de la santé publique du 21 avril 2022 qui autorise, à partir du 7 novembre 2022, les pharmaciens d'officine à administrer plusieurs vaccins. Ces vaccins doivent être prescrits par

d'autres professionnels de santé (médecins ou sages-femmes) et ne pourront être administrés qu'aux personnes de plus de 16 ans, en respectant le calendrier des vaccinations. Parmi eux, on trouve les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le papillomavirus, le pneumocoque, les hépatites A et B, les méningocoques, la varicelle et la rage. La formation concernant l'administration des vaccins de la grippe et de la Covid-19 est suffisante. (103)

La figure 20 qui suit représente le nombre de vaccins, prescrits sur ordonnance par un autre professionnel de santé, que nous avons administré à l'officine dans la laquelle je travaille durant l'année 2023. On peut voir que ce nombre ne cesse d'augmenter après un début assez lent qui était surtout dû au manque d'informations. En effet, beaucoup de patients ne savaient pas que l'on pouvait leur administrer ces vaccins avec l'ordonnance de leur médecin et c'était à la vue de celle-ci qu'on leur proposait de leur injecter.

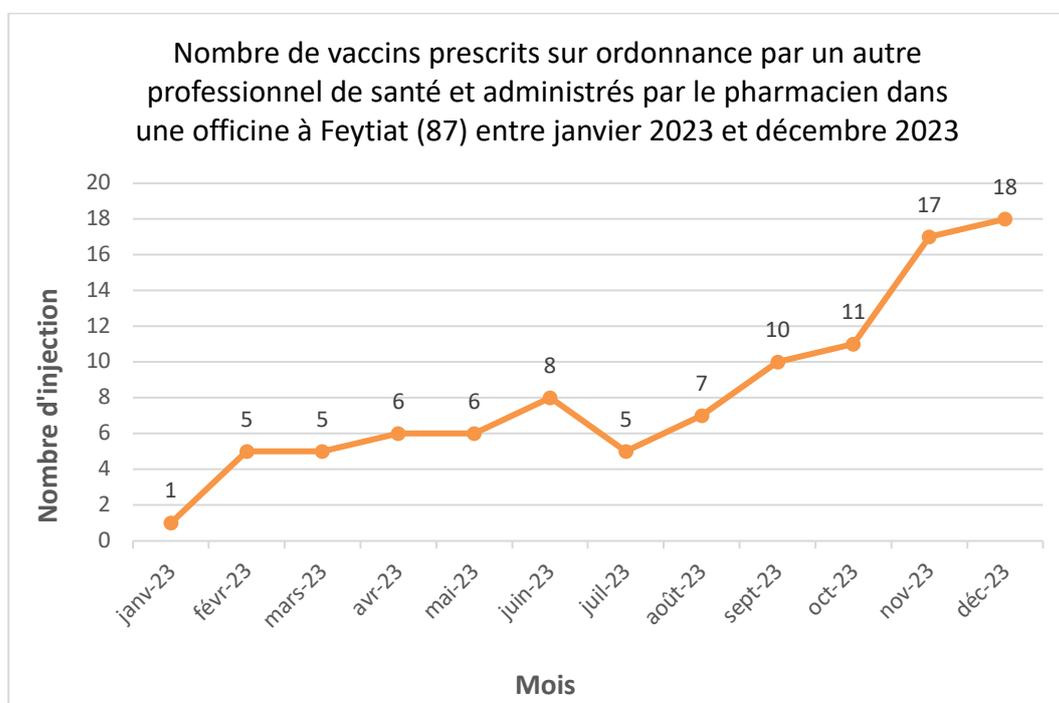


Figure 20 : Graphique représentant les vaccins prescrits sur ordonnance par un autre professionnel de santé et administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine à Feytiat (87) entre janvier et décembre 2023.

- Les vaccins administrables sans présentation d'une ordonnance :

Le décret 2023-736 du 8 août 2023 étend les compétences du pharmacien en matière de vaccination. En effet, il autorise les pharmaciens à prescrire et administrer les vaccins du calendrier vaccinal, selon les recommandations, aux personnes de plus de 11 ans. Parmi eux, on trouve les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le papillomavirus, le pneumocoque, les hépatites A et B, les

méningocoques, la varicelle et la rage. Cependant, ils n'ont pas l'autorisation de prescrire les vaccins vivants atténués chez les personnes immunodéprimées. La formation concernant l'administration des vaccins de la grippe et du Covid-19 est toujours suffisante. En revanche, le pharmacien doit suivre une formation à la prescription des vaccins de 10h30 minimum. (104,105)

J'ai pu extraire les données concernant les vaccins que nous avons prescrits et administrés à la pharmacie dans laquelle je travaille depuis que le pharmacien a obtenu cette autorisation dans la figure 21. On observe que ces injections augmentent tous les mois petit à petit. Pour l'instant, les vaccins que nous avons prescrits et administrés sont principalement les rappels contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Mais nous avons aussi débuté des schémas vaccinaux contre le papillomavirus humain.

Nous avons remarqué que c'est en parlant avec les patients de leurs vaccinations, afin de savoir s'ils étaient à jour, qu'ils apprenaient que nous avons cette autorisation. Ainsi, la plupart des patients étaient satisfaits qu'on leur en parle car, soit cela leur évitait de prendre rendez-vous chez le médecin et ils pouvaient le faire tout de suite à la pharmacie, soit ils avaient oublié de le faire.

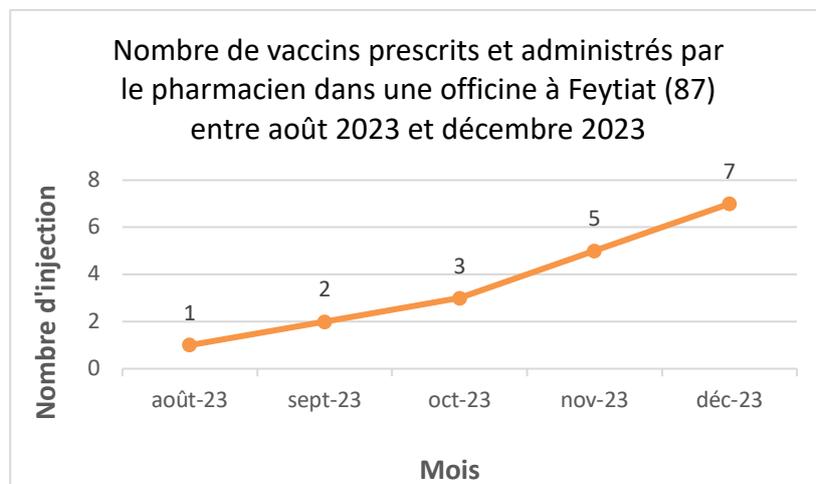


Figure 21 : Graphique représentant les vaccins prescrits et administrés par le pharmacien dans une pharmacie d'officine à Feytiat (87) entre août et décembre 2023.

Cela reflète bien la relation qui existe entre le patient et le pharmacien : celui-ci se préoccupe de la santé de son patient en s'assurant qu'il est à jour sur ses vaccinations pendant que le patient accorde sa confiance en se faisant vacciner par son pharmacien.

Ainsi, l'objectif de ces nouveautés est, tout d'abord, d'améliorer la couverture vaccinale de la population française, mais aussi de faciliter le parcours du patient dans ses vaccinations.

Conclusion

La vaccination reste un sujet d'actualité même si c'est une technique qui existe depuis de nombreuses années, en partie grâce à deux hommes qui ont permis de comprendre les mécanismes d'immunisation : Edward Jenner et Louis Pasteur. En effet, même si des constatations ont été faites dès l'Antiquité, l'histoire de la vaccination a réellement débuté à la fin du XVIII^{ème} siècle avec le vaccin contre la variole, qui a permis son éradication deux siècles plus tard.

Par la suite, de nombreuses recherches ont été faites afin d'élaborer des vaccins contre de nombreuses maladies afin de permettre leur recul. Cela est passé par de nouvelles technologies et de nouveaux types de vaccins, comme les vaccins à sous-unités ou obtenus par génie génétique (à ADN recombinant, à ARN messenger, à pseudo-particules virales, à vecteur viral). Aujourd'hui, toutes ces recherches ont permis d'obtenir des vaccins avec un meilleur caractère immunogène ainsi qu'une meilleure tolérance.

La vaccination reste donc une des principales mesures de prévention, notamment en France. En effet, les vaccins qui ont su faire leur preuve afin de faire reculer un bon nombre de maladie sont rassemblés dans un calendrier vaccinal qui est actualisé continuellement.

Les nouvelles missions du pharmacien en matière de prescription et d'administration des vaccins lui permettent d'aborder facilement le statut vaccinal du patient lors d'un échange. Il peut donc l'alerter concernant les vaccins obligatoires et les rappels vaccinaux qu'il doit effectuer au cours de sa vie ainsi que sur la recrudescence de certaines maladies. Cela permet d'enrichir la confiance du patient envers le pharmacien mais aussi envers les vaccins, afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Le pharmacien reste donc un pilier dans la communication de l'information concernant la vaccination envers le patient. Cependant, il peut être difficile de nos jours de faire comprendre à la population française l'enjeu de se faire vacciner. Cela passe par le fait que certains patients peuvent être réfractaires à la vaccination car de nombreuses maladies ont pratiquement disparu ou sont en voies d'extinction, et ils n'imaginent pas les voir réapparaître. On peut aussi citer les vaccins contre la Covid-19 qui n'empêchent pas d'attraper la maladie, et ainsi, certains patients ne voient pas l'intérêt de se faire vacciner. C'est aussi l'émergence de ces nouveaux vaccins qui suscitent la méfiance des patients. Cependant, la communication et les recherches futures permettront peut-être de prévenir ces problèmes.

Références bibliographiques

1. MOULIN Anne-Marie. L'Aventure de la vaccination. La flèche : Fayard ; 1996. 498 p. (Collection penser la médecine).
2. HANNOUN Claude. La vaccination. Vendôme : Presses universitaires de France ; 1999. 127 p. (Collection que sais-je ?).
3. Vaccination info be. L'histoire de la vaccination. Disponible sur : <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination/> (consulté le 20 janvier 2022).
4. Pfizer. Généralités sur la vaccination, Calendrier Vaccinal Interactif. Disponible sur : <https://www.pfizerpro.fr/aire-therapeutique/calendrier-vaccinal-interactif/generalites/historique-de-la-vaccination> (consulté le 20 janvier 2022).
5. Vaccination info service. 1798-2023 : quelques repères historiques. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/reperes-historiques/> (consulté le 22 janvier 2022).
6. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La variole. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-variole> (consulté le 18 septembre 2022).
7. Institut de veille sanitaire (InVS). Guide pour l'investigation épidémiologique : variole. 2001. 4p.
8. SARLANGUE Jean. Perfectionnement en pédiatrie : histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. Vol. 5. Elsevier ; 2022. p 72-83.
9. NACEUR KRIFI Mohamed. Naissance et essor de la vaccination et de l'immunothérapie. Iste ; 2017. 141 p. (Collection histoire des sciences et des techniques).
10. La maison d'école de Pouilly Le Fort. Louis Pasteur et Pouilly le Fort. Disponible sur : <http://ecolepouilly.free.fr/pasteur.htm> (consulté le 22 septembre 2022).
11. Institut Pasteur. Rage : symptômes, traitement, prévention. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/rage> (consulté le 24 septembre 2022).
12. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La tuberculose. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-tuberculose> (consulté le 25 septembre 2022).
13. LAGRANGE Philippe H. Vaccination antituberculeuse par le BCG : historique d'une découverte et de ses controverses. Médecine/sciences. 1998, Vol 14, N°3. p 314-319.
14. Institut Pasteur. Choléra : symptômes, traitement, prévention. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cholera> (consulté le 26 septembre 2022).
15. FOURNIER Jean-Michel. État actuel des recherches sur le vaccin anticholérique. 1997. 4p.
16. Institut Pasteur. Fièvres typhoïde et paratyphoïde : symptômes, traitement, prévention. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievres-typhoide-paratyphoide> (consulté le 26 septembre 2022).

17. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La Diphtérie. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-diphtherie> (consulté le 28 septembre 2022).
18. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Le tétanos. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-tetanos> (consulté le 28 septembre 2022).
19. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La coqueluche. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-coqueluche> (consulté le 28 septembre 2022).
20. Institut Pasteur. Coqueluche. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche> (consulté le 28 septembre 2022).
21. BERTRAND Jean-Jacques, SALIOU Pierre. Les sentinelles de la vie : le monde des vaccins. Albin Michel ; 2006. 224 p.
22. Institut Pasteur. Fièvre jaune. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune> (consulté le 3 octobre 2022).
23. Institut Pasteur. Grippe. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe> (consulté le 3 octobre 2022).
24. Organisation Mondiale de la Santé. Grippe saisonnière. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (consulté le 3 octobre 2022).
25. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La poliomyélite. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-poliomyelite> (consulté le 4 octobre 2022).
26. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La rubéole. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-rubeole> (consulté le 4 octobre 2022).
27. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La rougeole. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-rougeole> (consulté le 5 octobre 2022).
28. Parlons sciences. La rougeole et la prévention de cette maladie. Disponible sur : <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/les-stim-en-contexte/la-rougeole-et-la-prevention-de-cette-maladie> (consulté le 5 octobre 2022).
29. L'assurance maladie, ameli. Rougeole : fréquence et contagion. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/rougeole/frequence-modes-transmission> (consulté le 5 octobre 2022).
30. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Les oreillons. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/les-oreillons> (consulté le 5 octobre 2022).
31. COMBS Sydney. 1957 : comment un virologue a empêché la propagation d'une pandémie. Disponible sur : <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2020/06/1957-comment-un-virologue-a-empeche-la-propagation-dune-pandemie> (consulté le 5 octobre 2022).

32. Vaccination info service. Varicelle. Septembre 2023. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Varicelle> (consulté le 5 octobre 2022)
33. LAURENT Violette. Dr Michiaki Takahashi : Pourquoi Google Lui Rend Hommage Aujourd'hui. Disponible sur : <https://fr.techtribune.net/google/dr-michiaki-takahashi-pourquoi-google-lui-rend-hommage-aujourd'hui-infos-sante/247247/> (consulté le 5 octobre 2022).
34. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Le méningocoque. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-meningocoque> (consulté le 6 octobre 2022).
35. AJJAN Nizar. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins. Elsevier-Masson ; 2009. 345p.
36. BAYLAC-PAOULY B. L'histoire du vaccin contre la méningite à méningocoques A (1963-1973), une entreprise collaborative. Septembre 2017. 6p.
37. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Le pneumocoque. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-pneumocoque> (consulté le 6 octobre 2022).
38. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. L'haemophilus influenzae de type b. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/lhaemophilus-influenzae-de-type-b> (consulté le 7 octobre 2022).
39. Vaccin clic. Efficacité des vaccins anti haemophilus influenzae de type B. Disponible sur : <https://www.vaccin clic.com/index.php/103-maladie-efficacite-et-composition/plus-d-informations-efficacite/87-efficacite-vaccin-haemophilus-en-detail> (consulté le 7 octobre 2022).
40. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. L'hépatite B. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/lhepatite-b> (consulté le 8 octobre 2022).
41. GAUDELUS Joël. Vaccinologie. Rueil-Malmaison : Doin ; 2008. 463p (Collection progrès en pédiatrie, vol. 23).
42. Institut Pasteur de Lille. L'encéphalite japonaise. Disponible sur : <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/encephalite-japonaise/> (consulté le 10 octobre 2022).
43. Haut Conseil de la santé publique, Commission spécialisée Maladies transmissibles. Recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise. Avril 2009. 26p.
44. Mesvaccins.net. JE-VAX. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/72-je-vax> (consulté le 10 octobre 2022).
45. Mesvaccins.net. Encéphalite japonaise. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/28-encephalite-japonaise> (consulté le 10 octobre 2022).
46. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite A. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (consulté le 10 octobre 2022).

47. Académie nationale de médecine. La vaccination contre l'hépatite A en France. Mai 2006. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/la-vaccination-contre-lhepatite-a-en-france/> (consulté le 10 octobre 2022).
48. Mesvaccins.net. Rotavirus. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/32-rotavirus> (consulté le 10 octobre 2022).
49. Académie nationale de médecine. La vaccination rotavirus en Europe en 2010. Novembre 2010. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/la-vaccination-rotavirus-en-europe-en-2010/> (consulté le 12 octobre 2022).
50. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence : Rotarix. Avril 2015. 22p.
51. L'assurance maladie, ameli. Le zona ou la réactivation du virus de la varicelle. Mars 2021. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/zona/reconnaitre-zona> (consulté le 12 octobre 2022).
52. BEAUQUESTE Xabi, AMOUROUX Françoise (Dir). Zostavax, vaccin contre le zona et les douleurs post-zostériennes : intérêt en santé publique. 111p.
Thèse de doctorat : Pharmacie. Bordeaux, 2016.
53. Vidal : : PAITRAUD Davis. SHINGRIX, nouveau vaccin indiqué en prévention du zona chez l'adulte. Novembre 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30503-shingrix-nouveau-vaccin-indique-en-prevention-du-zona-chez-l-adulte.html> (consulté le 10 février 2024).
54. Centre de lutte contre le cancer Léon Berard. Infections à papillomavirus humains (HPV). Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-papillomavirus-humains-hpv/> (consulté le 12 octobre 2022).
55. Institut Pasteur. Cancer du col de l'utérus et papillomavirus. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus> (consulté le 12 octobre 2022).
56. La ligue contre le cancer : docteur MARTIN Jean-Pierre. La vaccination HPV. Mai 2021. Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/69-rhone/actualites/la-vaccination-hpv> (consulté le 12 octobre 2022)
57. Mesvaccin.net. Méningocoque B. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/45-meningocoque-b> (consulté le 13 octobre 2022).
58. Bases de données publique des médicaments. RCP BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64493883> (consulté le 13 octobre).
59. Bases de données publique des médicaments. RCP TRUMENBA suspension injectable en seringue préremplie. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65802140> (consulté le 13 octobre 2022).
60. Institut Pasteur. Dengue. Disponible sur <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue> (consulté le 13 octobre 2022 et le 10 février 2024).

61. Vidal : KORSIA-MEFFRE Stéphane. Vaccin contre la dengue : première autorisation de mise sur le marché au Mexique. Décembre 2015. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/18791-vaccin-contre-la-dengue-premiere-autorisation-de-mise-sur-le-marche-au-mexique.html> (consulté le 13 octobre 2022).
62. Vaccination info service. Dengue. Mars 2023. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Dengue> (consulté le 13 octobre 2022).
63. Institut Pasteur. Ebola. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/ebola> (consulté le 13 octobre 2022).
64. Haute Autorité de Santé. Vaccin contre le virus Ebola : une avancée majeure en réponse à une urgence de santé publique mondiale. Mars 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159990/fr/vaccin-contre-le-virus-ebola-une-avancee-majeure-en-reponse-a-une-urgence-de-sante-publique-mondiale (consulté le 13 octobre 2022).
65. LE BRUN Fanny. Ebola : nouvelle AMM européenne pour un vaccin basé sur une technologie innovante. Juillet 2020. Disponible sur : <https://www.univadis.fr/viewarticle/ebola-nouvelle-amm-europeenne-pour-un-vaccin-base-sur-une-technologie-innovante-724674> (consulté le 13 octobre 2022).
66. Vaccination info service. Variole du singe (MPOX). Mai 2023. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Variole-du-singe-mpox> (consulté le 14 octobre 2022 et le 10 février 2024).
67. Institut Pasteur. MPOX (variole du singe). Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mpox-variole-du-singe> (consulté le 14 octobre 2022 et le 10 février 2024).
68. Vaccination info service. COVID-19. Février 2024. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (consulté le 14 octobre 2022 et le 10 février 2024).
69. BRETEAU Pierre, DAGORN Gary. Covid-19 : des premiers vaccins à la troisième dose, chronologie de neuf mois de stratégie vaccinale en France. Août 2021. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/08/27/covid-19-des-premiers-vaccins-a-la-troisieme-dose-chronologie-de-neuf-mois-de-strategie-vaccinale-en-france_6092500_4355770.html (consulté le 14 octobre 2022).
70. Institut Pasteur. Paludisme. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme> (consulté le 14 octobre 2022).
71. Organisation Mondiale de la Santé. L'organisation mondiale de la santé recommande la vaccination contre le paludisme dans le cadre d'une lutte globale contre cette maladie. Octobre 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> (consulté le 14 octobre 2022).
72. GEROME Patrick. L'OMS recommande un second vaccin pour prévenir le paludisme chez l'enfant. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/news/21334-l-039-oms-recommande-un-second-vaccin-pour-prevenir-le-paludisme-chez-l-enfant> (consulté le 10 février 2024).

73. GAUDELUS Joël. Vaccinologie. Rueil-Malmaison : Doin, 2008. 463p (collection progrès en pédiatrie, vol 23).
74. L'ITALIEN Roselyne. Immunohématologie. CCDMD. 2008. 568p.
75. MALE David. Immunologie. Aide-mémoire illustré. 4^{ème} édition. De Boeck supérieur, 2018. 178p.
76. ABUL K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier-Masson, 2016. 307p.
77. Ministère de la santé et des services sociaux. Immunologie de la vaccination : composants des vaccins. Avril 2018. Disponible sur : <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/composants-des-vaccins/> (consulté le 10 novembre 2022).
78. Institut national de la santé et de la recherche médicale, LAUNAY Odile. Vaccins et vaccination : un bénéfice individuel et collectif. Juillet 2017. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/> : (consulté le 2 décembre 2022).
79. Infovac. Développement d'un vaccin. Janvier 2023. Disponible sur : <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin> (consulté le 2 décembre 2022 et le 10 février 2024).
80. VERA-PERALTA Heidy, VIGNE Clarisse, MURA Marie. Les plateformes vaccinales. Mars 2022. 12p.
81. BELLIER Bertrand. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires. Décembre 2009 ; N°417, p 69-77.
82. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, Hosseini R, Eskandari N. Une mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain : histoire, types, protection et efficacité. Janvier 2022. Disponible sur : <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695> (consulté le 4 décembre 2022).
83. LAROUÏ Nabila, PICHON Chantal. La technologie de l'ARN messager. Octobre 2023. 5p.
84. GOZLAN Marc. L'aventure scientifique des vaccins à ARN messager. Décembre 2020. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messager/> (consulté le 4 décembre 2022).
85. Santé publique Ontario. Les vaccins contre la COVID-19 : les vaccins à vecteur viral. Mars 2022. 10p.
86. Vaccination info service. Tableau des vaccins existants en France. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-vaccins-existants-en-France/Tableau-des-vaccins-existants-en-France> (consulté le 9 septembre 2023).
87. Mesvaccins.net. Mon carnet de vaccination numérique : liste des vaccins. Disponible sur : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines> (consulté le 10 septembre 2023).
88. Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Juin 2023. 88p.
89. CERP Rouen formation. La prescription des vaccins à l'officine. Septembre 2023.
90. Infovac-France. Interchangeabilité des vaccins. Avril 2019. 3p.

91. CAZENEUVE Bernard, TOURAINE Marisol, SAPIN Michel, ECKERT Christian. Décret n°2017-985 du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière. Texte 101 sur 434. Mai 2017.
92. Union des Syndicats de Pharmaciens d'officine. Le ministère confirme le succès de l'expérimentation vaccinale en officine. Mai 2018. 3p.
93. Généralisation de la vaccination antigrippale par les pharmaciens : question écrite n°05709. Octobre 2018. Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180605709.html> (consulté le 4 décembre 2023).
94. PHILIPPE Edouard, BUZYN Agnès, DARMANIN Gérald. Décret n°2019-357 du 23 avril 2019 relatif à la vaccination par les pharmaciens d'officine. Avril 2019.
95. Grippe saisonnière : lancement de la campagne de vaccination 2020-2021. Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2020/Grippe-saisonniere-lancement-de-la-campagne-de-vaccination-2020-2021> (consulté le 4 décembre 2023).
96. L'assurance maladie. Grippe saisonnière : campagne de vaccination 2020-2021. Septembre 2020. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/707995/document/memo-grippe-pharmaciens-sept2020.pdf> (consulté le 4 décembre 2023).
97. Vaccination contre la grippe saisonnière : la campagne est prolongée jusqu'au 29 février. Janvier 2024. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15259> (consulté le 4 décembre 2023 et le 12 février 2024).
98. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. La vaccination contre le Covid-19 : tout savoir, tout comprendre. Octobre 2023. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/vaccin-covid-19/la-vaccination-contre-le-covid-19-tout-savoir-tout-comprendre/article/la-vaccination-contre-le-covid-19-tout-savoir-tout-comprendre> (consulté le 6 décembre 2023).
99. TREMOLIERES François. Covid-19 : trois ans d'histoire. Mars 2023. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30141-covid-19-trois-ans-d-histoire.html> (consulté le 6 décembre 2023).
100. Gouvernement Pass sanitaire, vaccination : ce qui change au 9 août 2021. Août 2021. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/actualite/pass-sanitaire-vaccination-ce-qui-change-au-9-aout-2021> (consulté le 6 décembre 2023).
101. Ordre national des pharmaciens. Campagne de vaccination en officine contre la Covid-19. Mars 2021. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/campagne-de-vaccination-en-officine-contre-la-covid-19> (consulté le 6 décembre 2023)
102. Haute autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : anticipation des campagnes de vaccination en 2023. Février 2023. 42p.
103. VERAN Olivier. Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier. Avril 2022.

104. BORNE Elisabeth, ROUSSEAU Aurélien, LE MAIRE Bruno. Décret n°2023-736 du 8 août 2023 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycles des études pharmaceutiques. Août 2023.
105. Ordre national des pharmaciens. Extension des compétences vaccinales : parution des textes officiels. Août 2023. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/extension-des-competences-vaccinales-parution-des-textes-officiels> (consulté le 16 décembre 2023).

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.

Les différentes méthodes de vaccination : de l'origine des vaccins jusqu'à leurs développements actuels

De nos jours, la vaccination est un élément indispensable de la médecine, qui progresse encore actuellement. Elle a débuté grâce à des hommes comme Edward Jenner qui travailla sur la variolisation ou encore Louis Pasteur qui découvrit le principe des vaccins en injectant des formes atténuées de la maladie pour lutter contre celle-ci. Cette vaccination progresse encore grâce à des recherches sur d'autres maladies et avec d'autres méthodes, comme le génie génétique et la technique de l'ARNm.

Après plus de deux siècles de recherches, de nombreux vaccins ont émergé et sont devenus indispensables dans le monde afin d'augmenter l'espérance de vie mais aussi pour faire reculer de nombreuses maladies.

Cette avancée en matière de vaccins permet au pharmacien d'officine d'avoir une place encore plus importante concernant la santé du patient. Cela s'observe depuis l'autorisation de prescription et d'administration de certains vaccins en officine. Mais les patients trouveront-ils encore utile de se faire vacciner contre des maladies déjà disparues ou encore avec des vaccins qui n'empêchent pas d'attraper la maladie ?

Mots-clés : Vaccin, variolisation, Pasteur, génie génétique, pharmacien, prescription

The different vaccination methods : from the origin of vaccines to their current developments

Nowadays, vaccination is an essential element of medicine and is still progressing. It began thanks to men like Edward Jenner who worked on variolation or Louis Pasteur who discovered the principle of vaccines by injecting attenuated forms of the disease to fight against it. This vaccination is still progressing thanks to research on other diseases and with other methods, such as genetic engineering and mRNA technology.

After more than two centuries of research, numerous vaccines have emerged and become essential around the world in order to increase life expectancy but also to reduce many diseases from spreading.

This advance in terms of vaccines allows the community pharmacist to play an even more important role in the patient's health. This has been observed since the authorization of prescription and administration of certain vaccines in pharmacies. But will patients still find it useful to be vaccinated against diseases that have already disappeared or with vaccines that do not prevent catching the disease?

Keywords : Vaccine, variolation, Pasteur, genetic engineering, pharmacist, prescription

