

université  
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE  
PHARMACIE



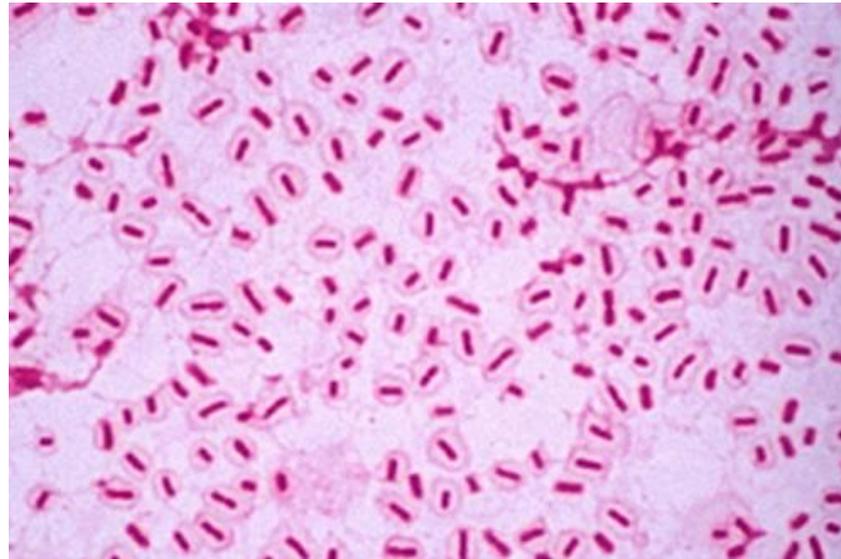
Service sanitaire 5<sup>ème</sup> A officine  
2024

# Les maladies à prévention vaccinale

# Les bactéries

- *Haemophilus influenzae b*
- *Neisseria meningitidis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*
- *Clostridium tetani*
- *Corynebacterium diphtheriae*

# *Haemophilus influenzae*

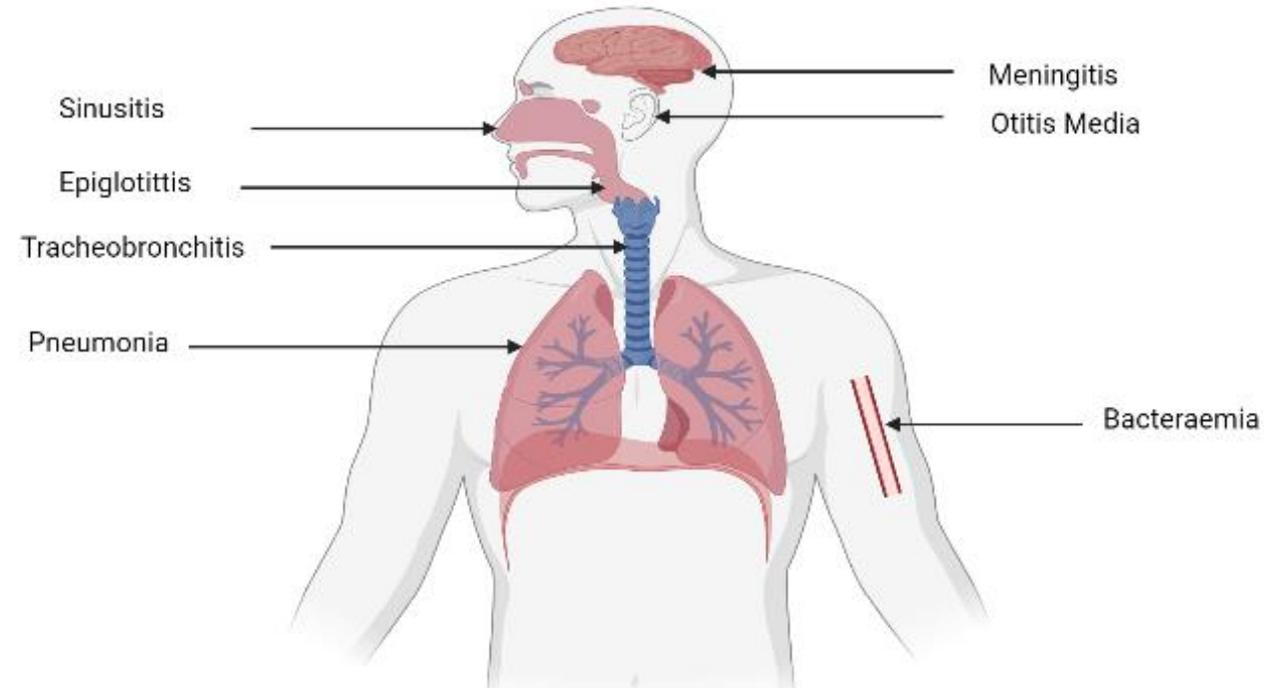


# Les manifestations cliniques des infections à *Haemophilus influenzae*

- *Haemophilus influenzae* est une bactérie strictement humaine qui fait partie de la flore commensale des muqueuses des voies respiratoires (75% portage chez individus sains)
- Bactérie possédant une capsule ce qui la rend très virulente.
- Parmi les 6 sérotypes décrits, le « b » a le pouvoir invasif le plus important

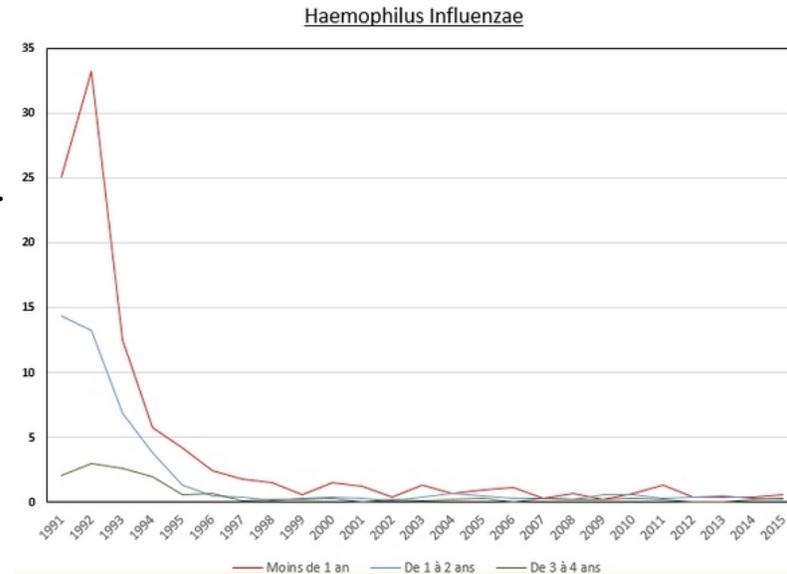
- Infections locales
  - Otites
  - Sinusites
  - Conjonctivites

- Complications:
  - méningites
  - épiglottites
  - bactériémies
  - pneumonies

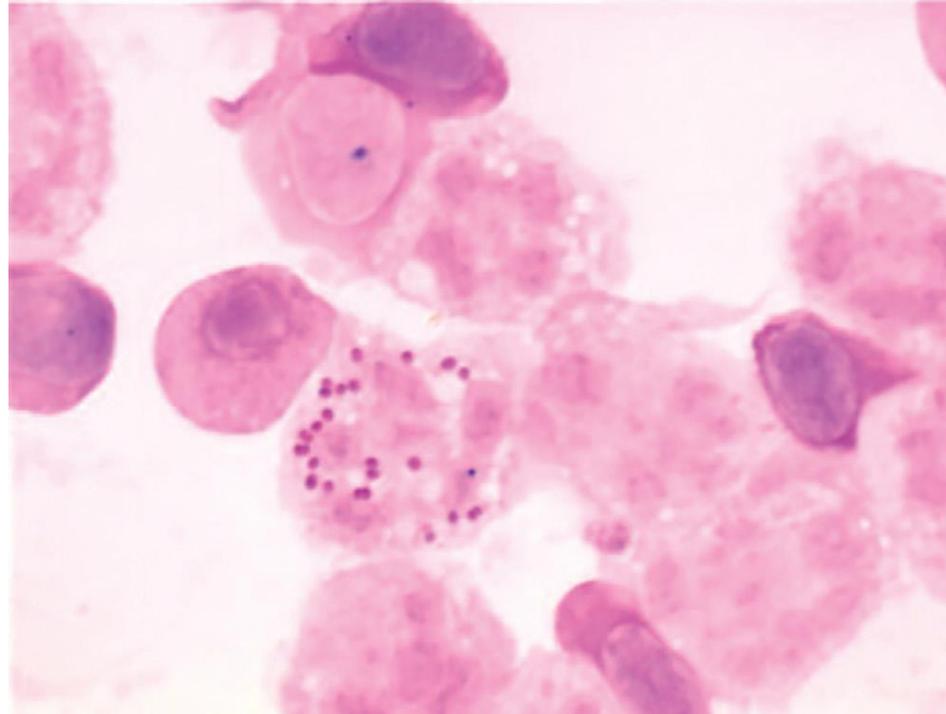


# *Haemophilus influenzae* b: épidémiologie

- L'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a **diminué de moitié** et l'incidence des **méningites a été divisée par 10** entre 1991 et 2005.
- Ces infections ont pratiquement disparu chez l'enfant.
- Les cas surviennent chez des enfants non ou incomplètement vaccinés ou sont dus à d'autres sérotypes
- Le vaccin a une efficacité proche de 100%.
  
- Dans le monde en 2000, avant la vaccination à grande échelle des enfants de moins de 5 ans :
  - Plus de 8 millions d'infections invasives
  - Au moins 370000 décès
  - Diminution d'au moins 90% de ces infections dans les pays vaccinant



# *Neisseria meningitidis*



- Cocci à Gram négatif
- Aérobie stricte

# *Neisseria meningitidis*

- 12 sérogroupes
- En France, l'incidence des méningites à méningocoque est faible (**environ 500 cas par an**) et **stable** depuis 10 ans, avec **une létalité des IIM de 10 %** (20 % en cas de *purpura fulminans*).
- **Sujets jeunes** (deux pics : petite enfance et 15-24 ans), avec une saisonnalité (janvier-mars)
- Les sérogroupes majoritaires en France sont le **B (40 - 50 %)**, le **C**, le **W** et le **Y**.
- Récemment le séro groupe W a devancé le séro groupe C.
- Les méningites à *N. meningitidis* représentent environ 25 % des méningites bactériennes communautaires de l'adulte en France.
- Réservoir strictement humain
- Habitat: rhinopharynx de l'homme
- Transmission par voie aérienne après contact étroit (<1m et >1h)

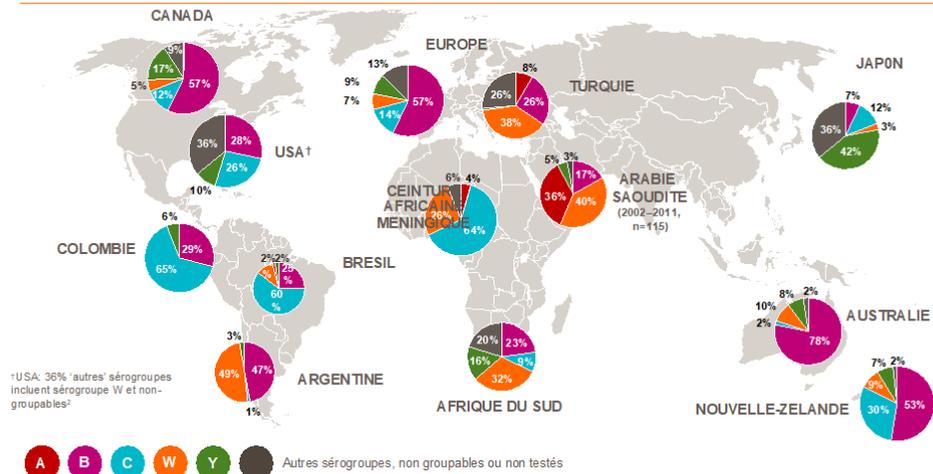
# Les manifestations cliniques des infections à *Neisseria meningitidis*

- Formes non-invasives:
  - Rhino-pharyngite
  - Pneumonie
- Formes invasives: rares mais graves (500 cas/an)
  - Bactériémies:
    - +/- associé à un purpura fulminans (purpura associé à un syndrome infectieux sévère)
    - Choc septique rapide et sévère
    - 20% de mortalité
  - Méningites
    - Début brutal (syndrome méningé franc)
    - Létalité 10%
    - Séquelles: 15% (nécrose neurologique)
    - Urgence diagnostic et thérapeutique



# Epidémiologie des infections à *Neisseria meningitidis*

## Distribution des différents sérogroupes de *Neisseria meningitidis* dans le monde



<sup>1</sup>USA: 36% 'autres' sérogroupes incluent séro groupe W et non-groupables<sup>2</sup>

Les données épidémiologiques sont données à titre indicatif sur la répartition des sérogroupes dans le monde et peuvent varier d'une année à une autre.

1. Adapté de : Rosenstein NE, et al. meningococcal disease. *N Eng J Med.* 2001;344:1378-1388;

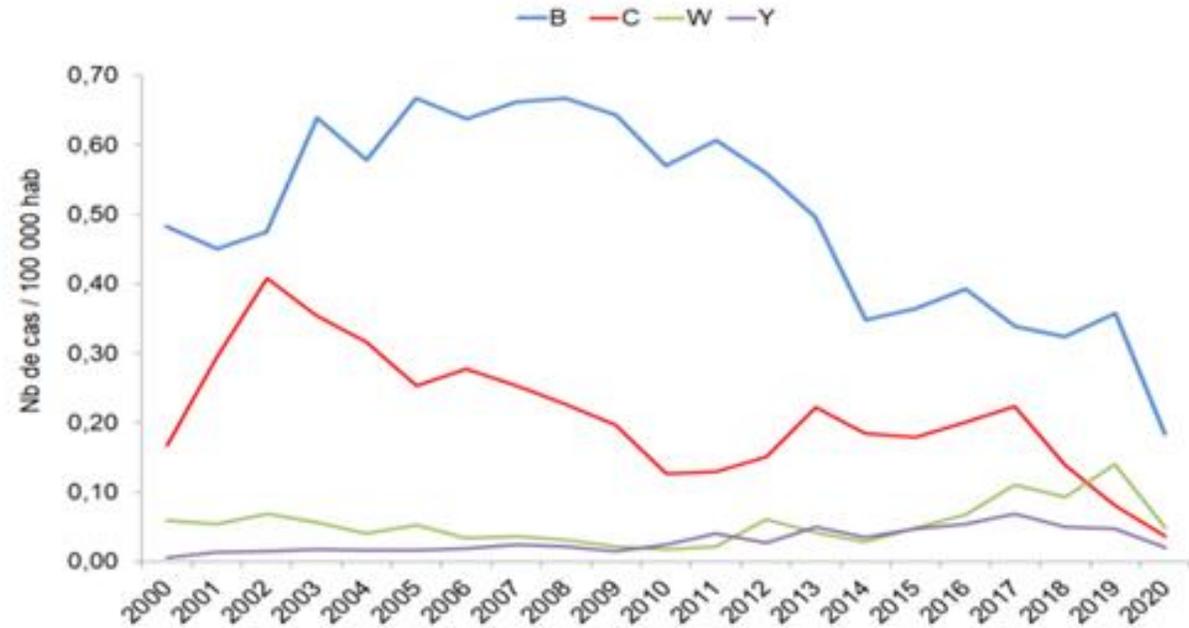
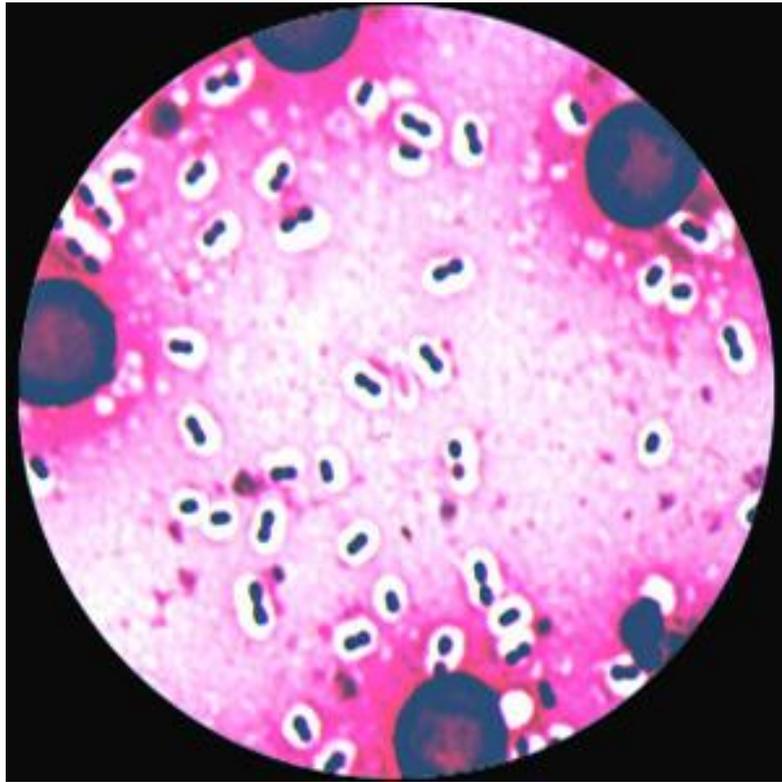


Figure 6 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2020

# *Streptococcus pneumoniae*



- **Coque à Gram positif, en diplocoque**
- **Présente chez toutes les souches isolées en pathologie humaine**

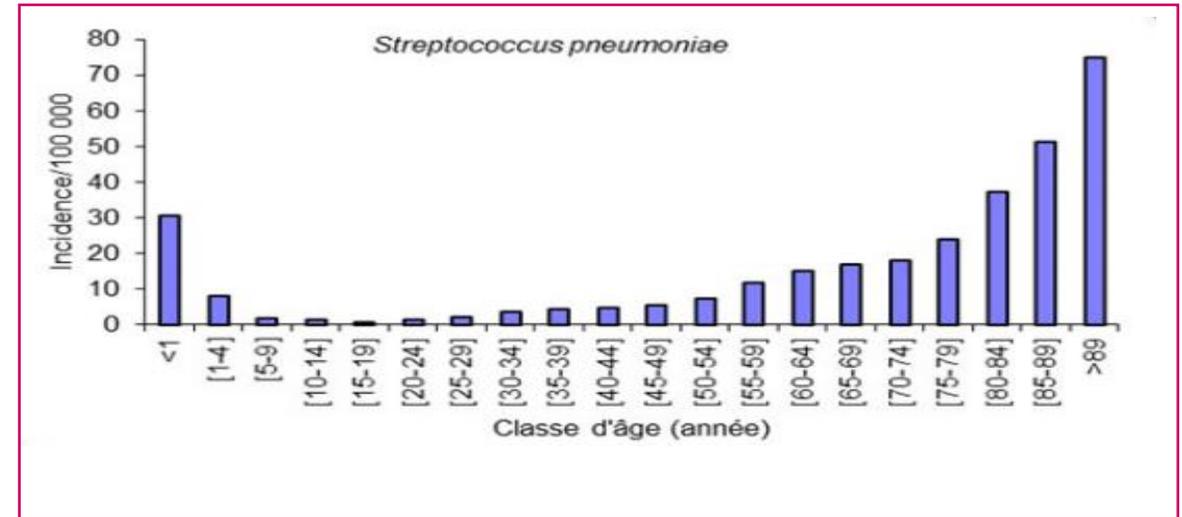
# Réservoir et transmission du pneumocoque

- Réservoir : rhino-pharynx (portage sain)
  - Enfants : 40% et plus en collectivité
  - Adultes : < 10%
- Transmission par voie aérienne
- Bactérie strictement humaine
- Principales pathologies liées au pneumocoque

Type d'infection		Nombre de cas / an en France
Infections invasives	Méningite	≈ 400
	Bactériémie	≈ 3 000
	Autre (arthrite, pleurésie, endocardite...)	
Infections muqueuses	Otites moyenne aiguë purulente	Très fréquente (enfants)
	Pneumonie	≈ 150 000
	Sinusite	

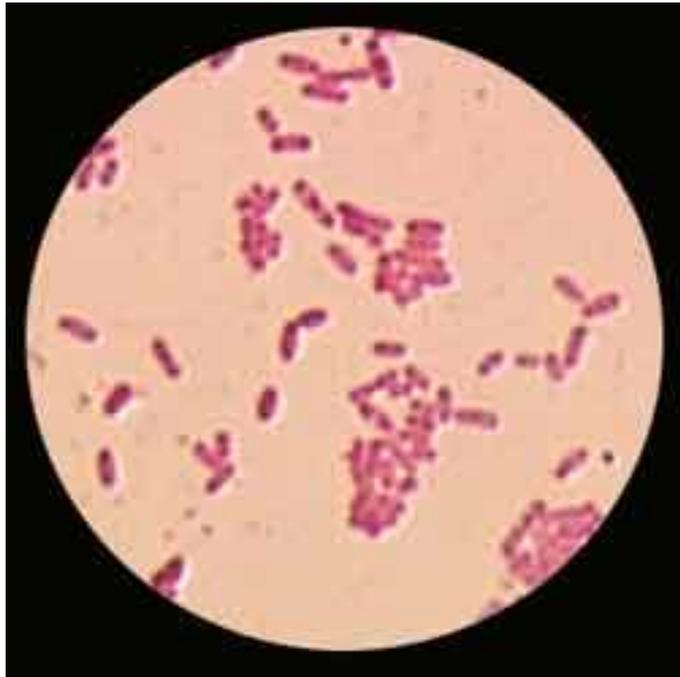
# Facteurs de risque des infections à *Streptococcus pneumoniae*

- Les âges extrêmes de la vie
- L'infection par le VIH
- Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- L'hypo- ou l'asplénie, fonctionnelle ou anatomique
- Pathologies sous-jacentes
- L'alcoolisme et le tabagisme
- La co-infection par un virus respiratoire (virus grippal ++)



Incidence\* pour 100 00 habitants des infections invasives (méningites et bactériémies) par groupe d'âge ; EPIBAC, France métropolitaine **2017**.

# *Bordetella pertussis*



- ***Bordetella pertussis*** (quelques cas liés à *Bordetella parapertussis*)
- **Coccobacilles à Gram (-), capsulés, fragiles**

# Formes cliniques de la coqueluche de l'adulte

**Maladie strictement humaine** : transmission par voie aérienne au contact d'un sujet malade (peu ou très symptomatique)

✓ Forme typique :

Contagiosité maximale ( $R_0 \approx 15$ )

— Phase catarrhale

— Phase d'état ou paroxystique (quintes de toux violentes, parfois émétisantes)

— Convalescence (hyperréactivité bronchique)

✓ Formes atypiques : toux banale de quelques jours à toux chronique ; enfants et adultes vaccinés

✓ Forme aiguë du nourrisson : nourrissons non vaccinés

— Phase d'état : quintes de toux violentes, émétisantes, parfois asphyxiantes

— Risque de complications : détresse respiratoire, défaillance polyviscérale

# Données épidémiologiques

Figure 3. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences par année, pour coqueluche, de janvier 2017 à juillet 2024 (semaine S30), France, données Oscour® (années 2019 à 2021 non présentées)

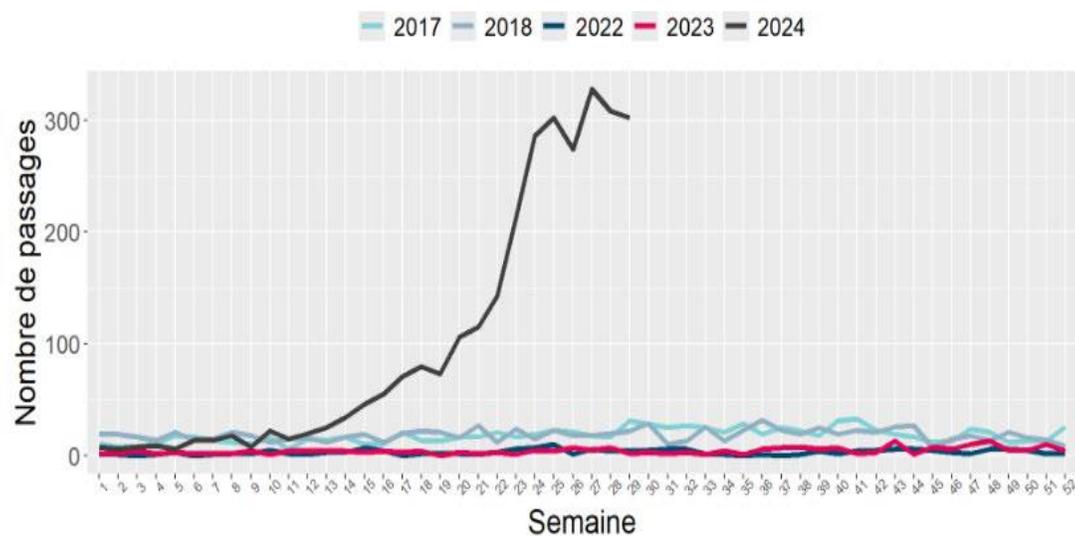
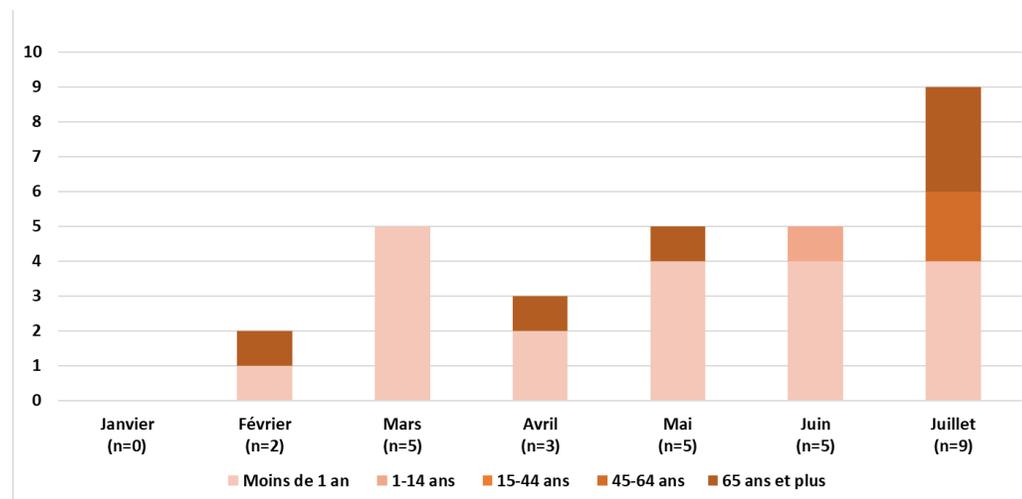
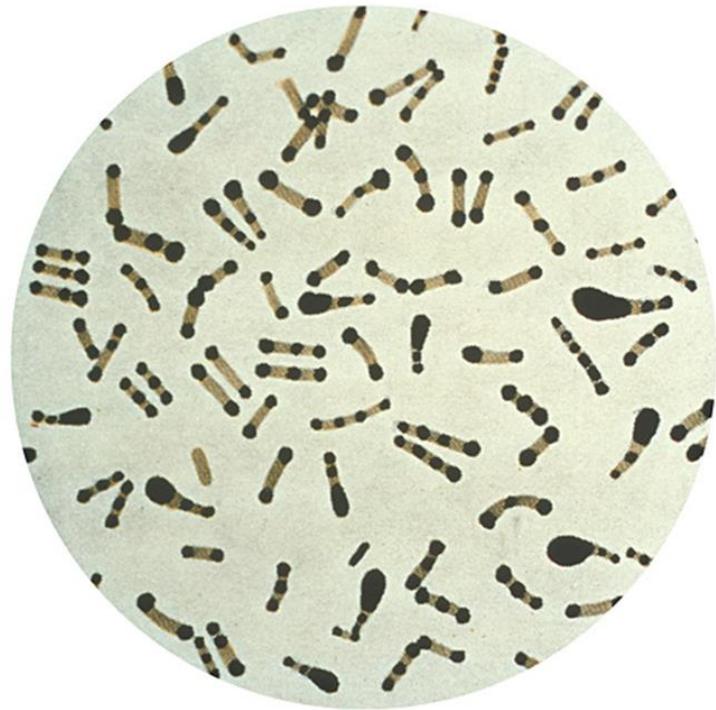


Figure 10. Nombre de décès avec une mention de coqueluche du 1er janvier au 24 juillet 2024 (données provisoires) par tranches d'âge, à partir de la certification électronique des décès, France

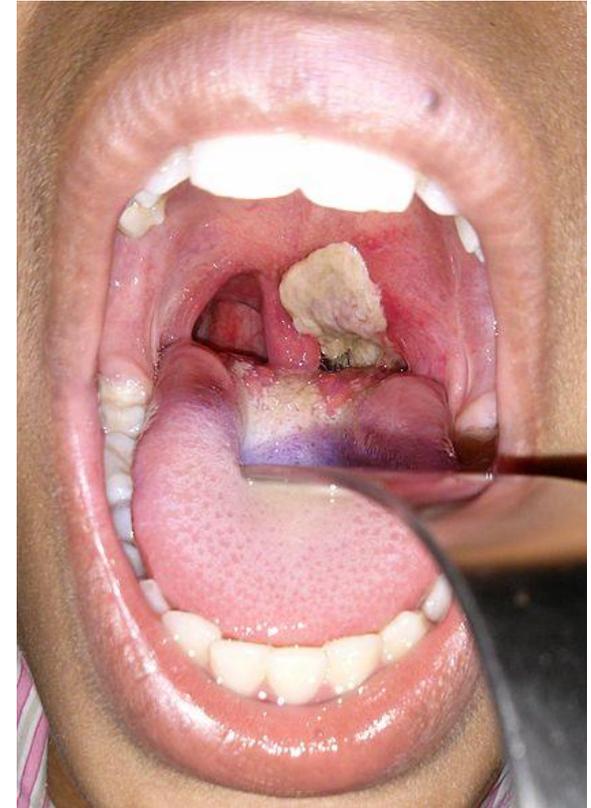


# *Corynebacterium diphtheriae*



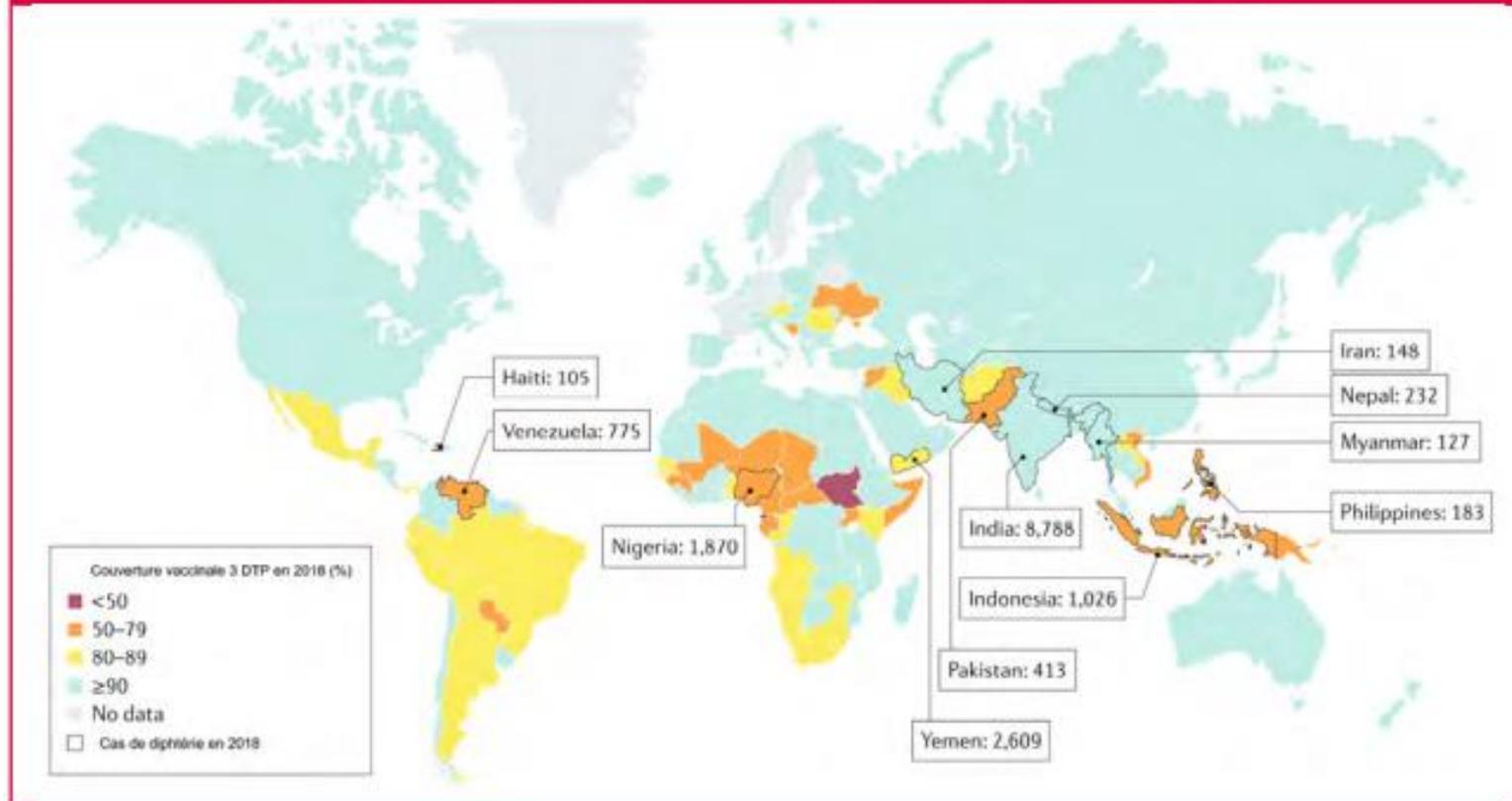
- La Diphtérie est une maladie causée par plusieurs espèces de corynebactéries du complexe *diphtheriae*.
- La diphtérie typique est une infection respiratoire qui induit des atteintes du système nerveux central, de la gorge ou d'autres organes, entraînant la mort par asphyxie.
- Plus fréquentes, les infections cutanées sont souvent moins graves.
- La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire.
- En France de 2002 à 2014, 17 cas de diphtérie ont été signalés (9 cas autochtones dont 8 à Mayotte) et 8 cas importés.
- A partir de 2003, la surveillance qui ne concernait que *C. diphtheriae* s'est étendue à *C. ulcerans* producteur de toxines diphtériques.
- De 2003 à 2014, 33 cas ont ainsi été déclarés dus à cette bactérie.

- La diphtérie
- Elle n'existe que chez l'Homme
- transmise par des gouttelettes de sécrétions lors de toux ou d'éternuement, plus rarement par le contact des mains.
- Au début: simple angine qui peut rapidement s'aggraver.
- Environ 10% de décès malgré les meilleurs traitements.
- La diphtérie forme des membranes (asphyxie).
- Certaines bactéries produisent une toxine qui peut affaiblir le coeur, entraîner une paralysie ou provoquer la défaillance d'organes vitaux.



# Epidémiologie dans le monde de la diphtérie

Figure 1. Couverture vaccinale globale par 3 doses de DTP et nombre de cas de diphtérie rapportée en 2018 (> 50 cas) (tiré de Sharma et al. Nat Rev Dis Primers. 2019)



- Inde : Au moins 18000 cas de 2011 à 2015
- Indonésie : Plus de 3000 cas de 2011 à 2015
- Madagascar : Plus de 1600 cas de 2011 à 2015

Au 30 novembre **2022**, **55 cas de diphtérie** ont été rapportés en France depuis le début de l'année :

- 8 cas de diphtérie à *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*) en France métropolitaine ;
- 30 cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) en France métropolitaine ;
- 13 cas de de diphtérie à *C. diphtheriae* à Mayotte et 4 à la Réunion.

En 2022 et par comparaison aux 5 dernières années, le nombre de cas de diphtérie à *C. ulcerans* était similaire (en moyenne 7,2 cas par an), mais le nombre de cas de diphtérie à *C. diphtheriae* était nettement plus élevé que la moyenne alors observée

# *Clostridium tetani*



# Symptômes du tétanos

- Contractures localisées puis généralisées des muscles squelettiques dues à une hyperexcitabilité des neurones moteurs
- Signes cliniques :
  - regard fixe avec un sourire tendu (rictus sardonique),
  - spasmes douloureux généralisés dès la moindre perturbation
  - transpirations
  - incapacité de parler : spasmes dans le thorax ou la gorge
  - rigidité de la vessie et des intestins (rétention d'urine et constipation)
  - dépression respiratoire : coloration bleutée aux lèvres, aux lits des ongles
- Complications :
  - pneumonies,
  - déchirures musculaires
  - hypotension artérielle
- Mortalité : entre 40 et 80%

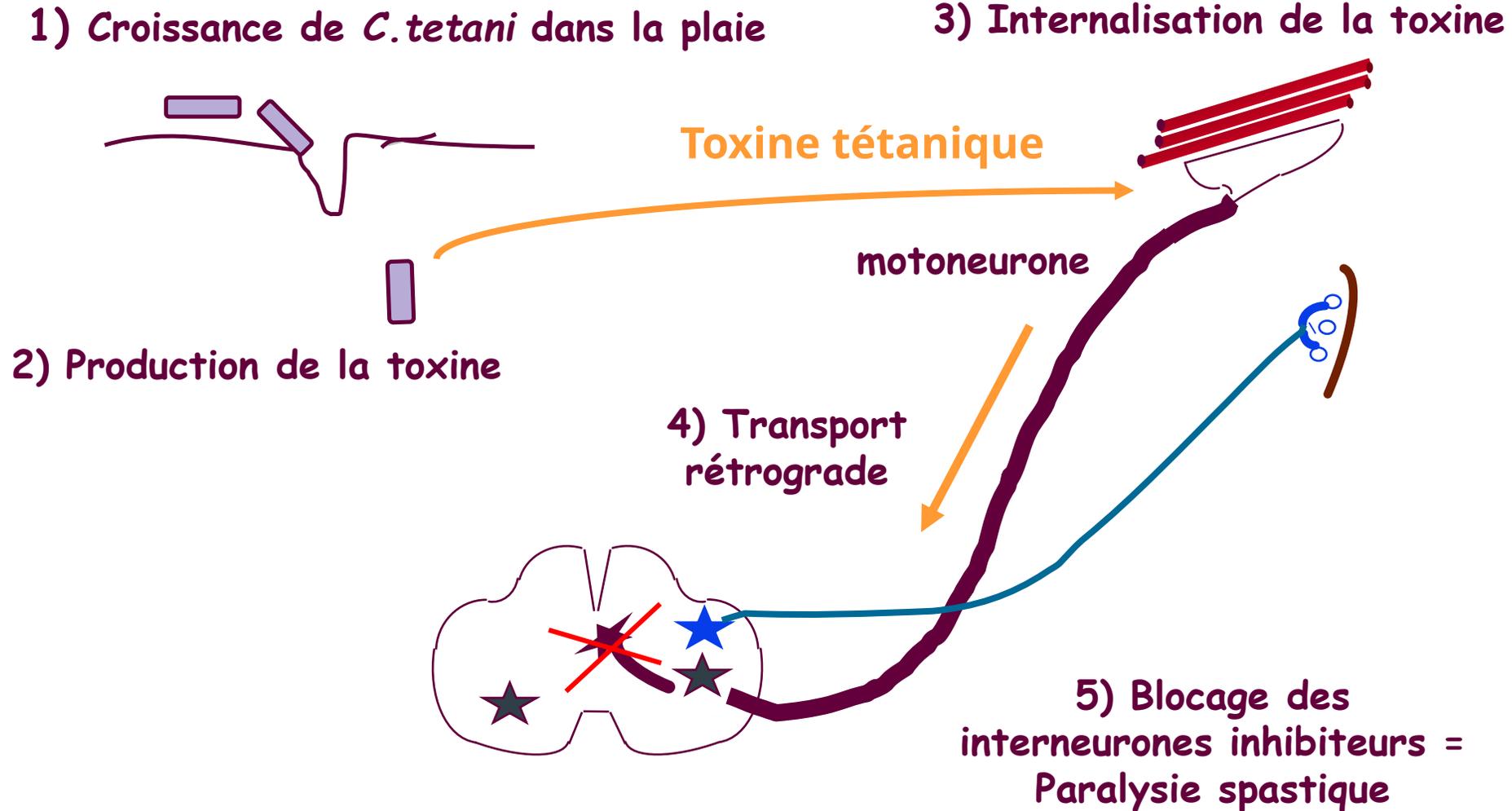


rictus sardonique



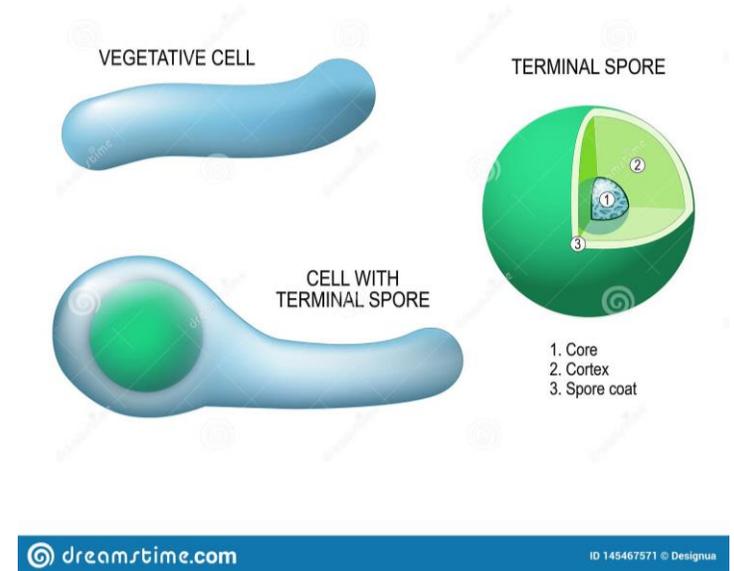
Peinture de Sir Charles Bell,  
1809

# La porte d'entrée de la bactérie :



# Eradication du pathogène?

- Impossible de supprimer les spores
- EN FRANCE : <10 cas par an; létalité de 31 %.  
personnes âgées (plus de 70 ans)
- Prévalence importante en Inde, Sud-Est Asiatique, Continent Africain, région méditerranéenne orientale et Nord-Ouest de l'Amérique du Sud. (nouveau-nés).
- Facteurs socio-économiques, démographiques, sanitaires + fonction du climat : pays chauds et humides où les sols sont particulièrement riches en spores tétaniques.



# Données épidémiologiques

## Les chiffres-clés du tétanos



- En France, entre 1 et 10 cas déclarés de tétanos ont été déclarés par an ces 10 dernières années.
- La maladie touche principalement les tranches d'âges les plus élevées de la population : entre 2012 et 2021, 71% des 48 cas déclarés avaient 70 ans et plus.
- Le taux d'incidence annuel moyen (par million d'habitants) d'infection au tétanos augmente ainsi avec l'âge. Il est de 0,75 après 80 ans et de 0,14 entre 70 et 79 ans. Ce taux est plus élevé chez les femmes (0,09) que chez les hommes (0,05).
- Le taux de létalité global est de 29% sur la période 2012-2021, plus élevé chez les plus de 70 ans (35%) versus les moins de 70 ans (14%).



# Histoire de la vaccination

## XVII siècle : la variolisation

La variole

Connue depuis l'antiquité sous forme d'épidémies

Chine: dépôt de pus variolique sur la muqueuse nasale des enfants

Perse et dans certaines régions d'Afrique: sous-cutanée: exsudât de plaie prélevée chez un patient présentant une forme bénigne de la variole

Empire ottoman puis en Europe: intradermique: pus variolique desséché

**La variolisation devient la première technique médicale de masse, non pour empêcher la contagion d'une maladie, mais pour la rendre moins grave.**

# XVIII siècle: La vaccination

## Edward Jenner (1749-1823) , médecin à Berkeley

Des fermières, en contact régulier avec le virus de la variole bovine, le cow-pox ou la vaccine (du latin vacca, la vache), ne contractent jamais la variole

Mai 1796 expérience sur James Phipps (8 ans)

Variolisation devient « vaccination »

Jenner énonce le principe de l'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre

La vaccination est née.

Généralisation rapide après la publication des résultats en 1798.

A l'origine de l'extinction de la maladie variolique (1980)

14 May 1796: In Berkeley, Gloucestershire, Edward Jenner inoculates cowpox from the arm of Sarah Nelmes into the arm of James Phipps (his gardener's son).  
On 12 July 1796 he inoculated James with smallpox



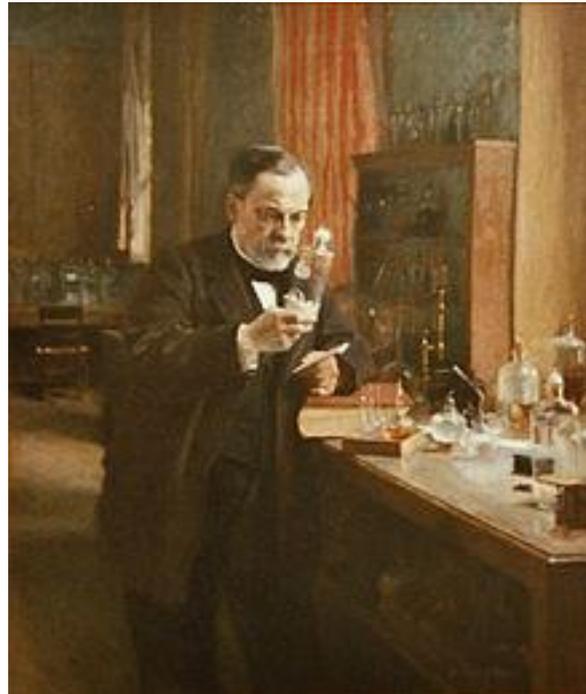
"The annihilation of the small pox—the most dreadful scourge of the human species—must be the final result of this practice"

Edward Jenner, 1801

**1879:** Avec le cholera de la poule, Louis Pasteur a montré qu'il était possible d'atténuer la virulence d'un pathogène.

Trouvant dans son laboratoire de vieilles cultures , il les inocule à des poules et constate qu'elles tombent malades mais ne meurent pas, même après inoculation de germes "frais".

L'inoculation de ces souches atténuées peuvent induire une protection contre des souches virulentes.



**1880:** Henry Toussaint (assistant de Pasteur) propose un vaccin.

Il inocule 5 moutons avec du sang infectieux chauffé: résistance à une épreuve au charbon

**1881:** expérience chez le mouton Pouilly-le-Fort.

24 moutons, une chèvre et six vaches inoculés avec cinq gouttes de vaccin. Tous les animaux vaccinés se portaient parfaitement bien, alors que tous les ovins témoins avaient succombé à l'inoculation virulente.

« grand cordon de la Légion d'honneur »



**1885:** Le 6 juillet 1885, on amène à Pasteur un petit berger alsacien âgé de neuf ans, Joseph Meister, mordu par un chien qui avait ensuite mordu son propriétaire. La morsure étant récente, il n'y a pas de rage déclarée.

Joseph Meister reçoit treize inoculations réparties sur dix jours, d'une suspension d'un broyat de moelle de lapin mort de rage le 21 juin et conservée depuis 15 jours. Il ne développera jamais la rage.



**1888:** Création de l'institut antirabique de Paris: l'Institut Pasteur (3 fonctions: traitement, centre de recherche et centre de formation)

**1888:** Roux et Yersin découvrent le premier « poison » bactérien: la toxine diphtérique

Puis découverte de la présence d'anticorps d'antitoxine dans le sang

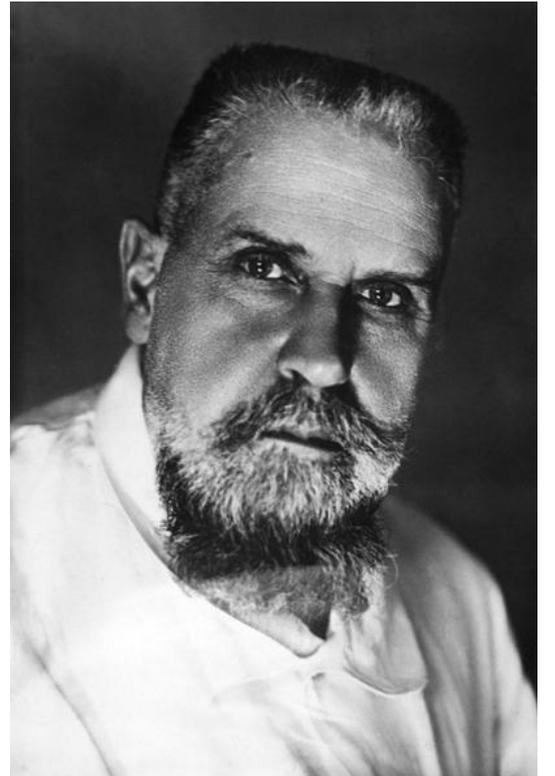
**1894:** premiers essais de sérothérapie

### **1922-1926: Gaston Ramon**

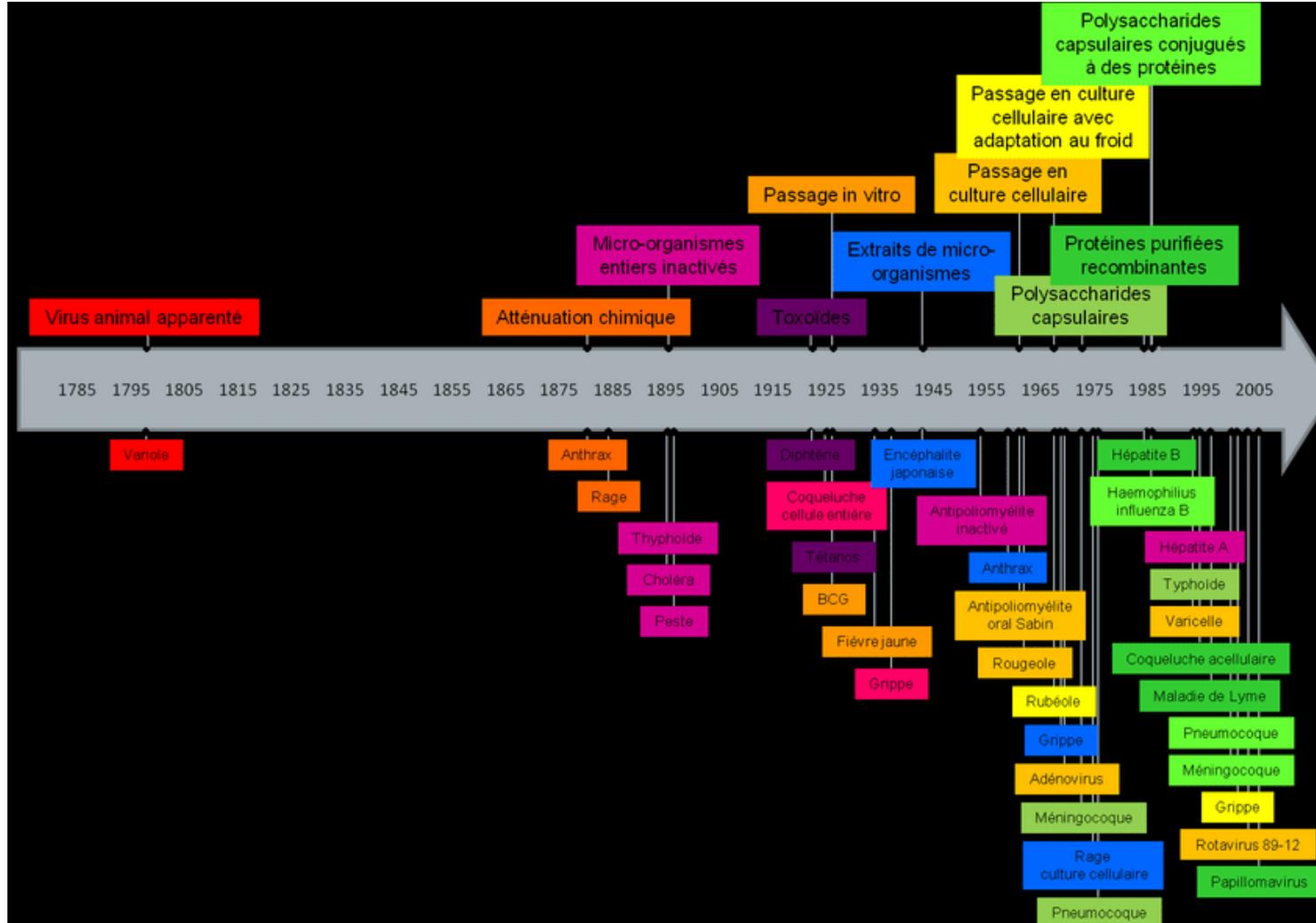
Il démontre que la toxine diphtérique qui a subi l'action simultanée d'une petite quantité de formol et de la chaleur, se transforme en un dérivé inoffensif mais qui conserve intact son pouvoir vaccinant.

Gaston Ramon lui donne le nom d'anatoxine diphtérique.

Anatoxine tétanique.



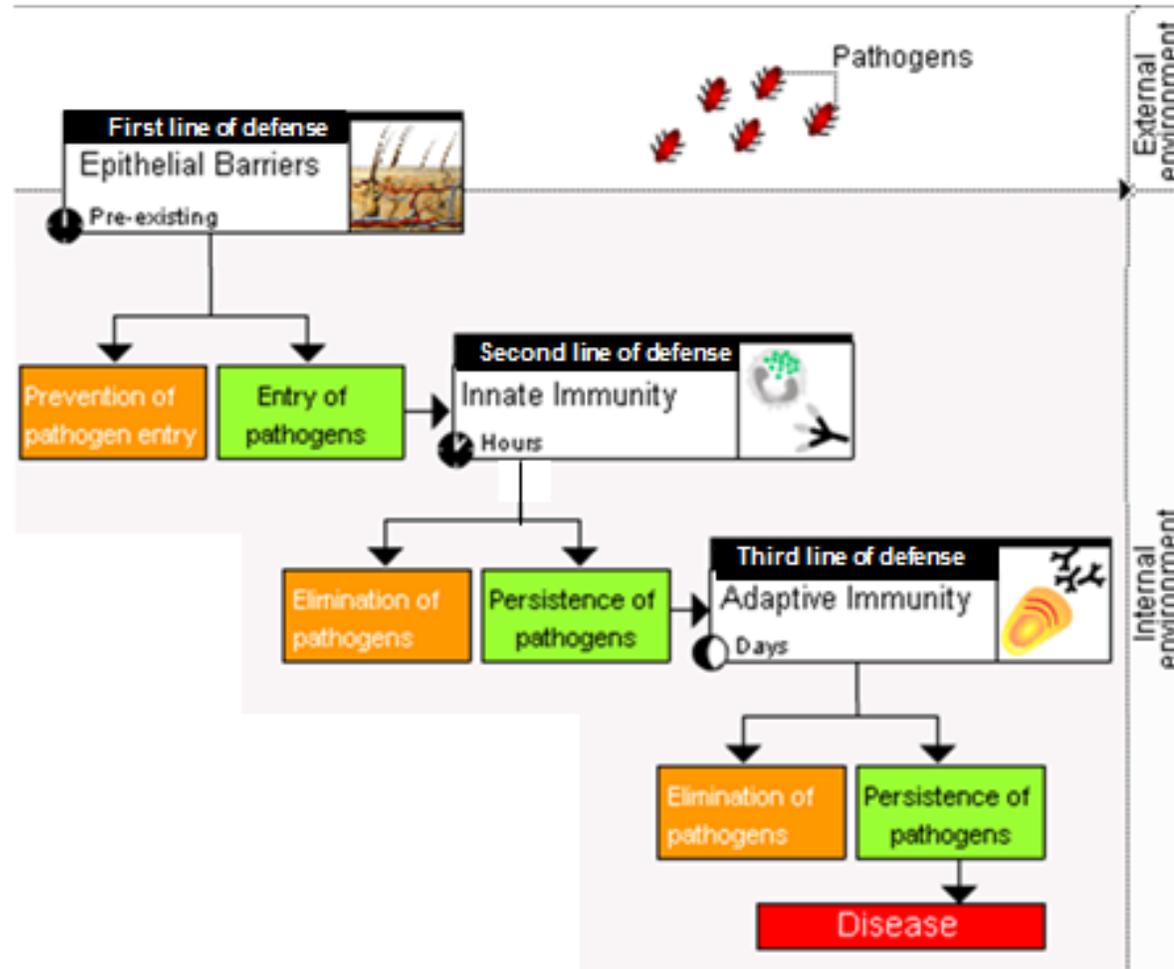
# L'évolution des vaccins



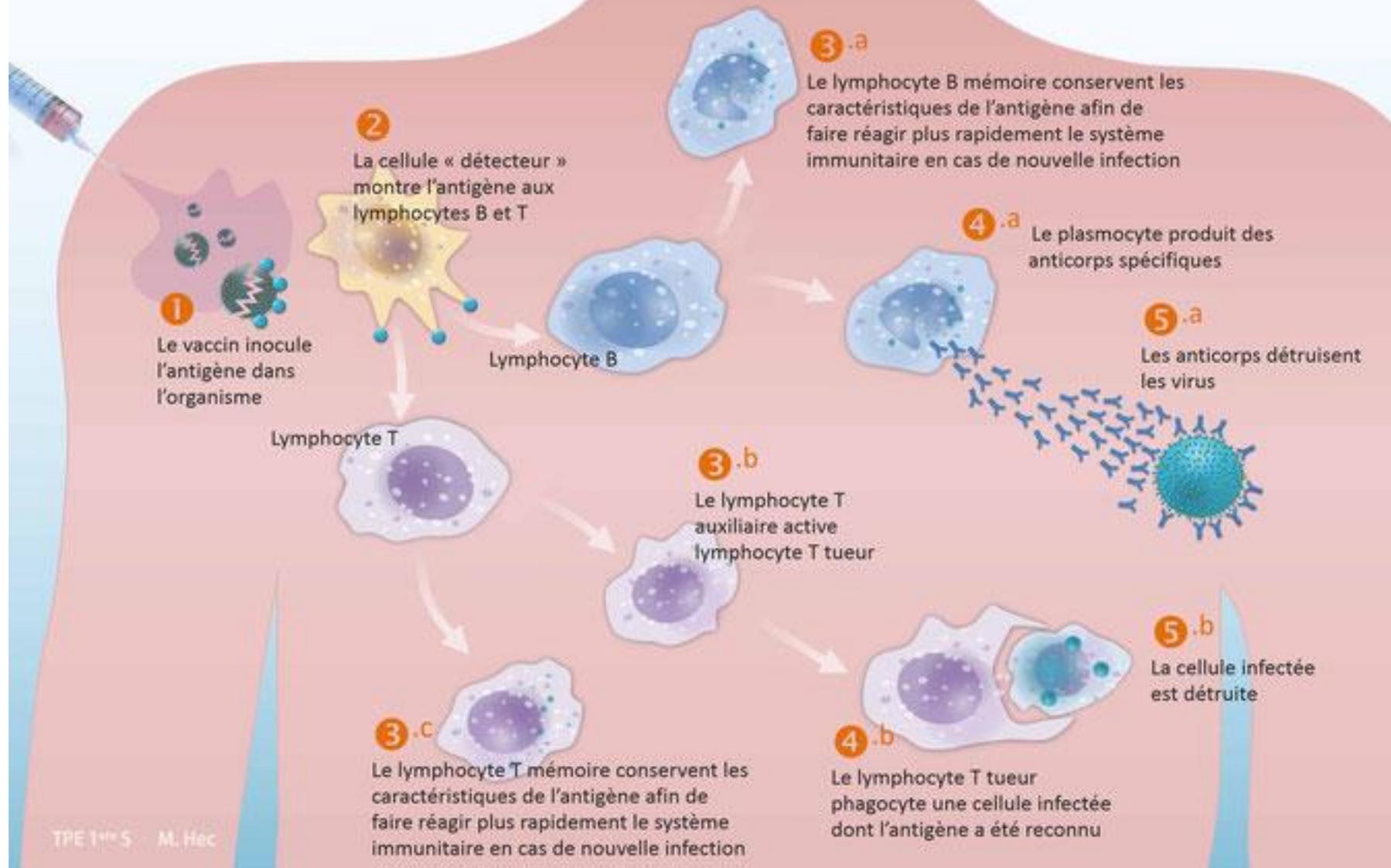
# Mécanisme d'action des vaccins

# Défenses contre une infection:

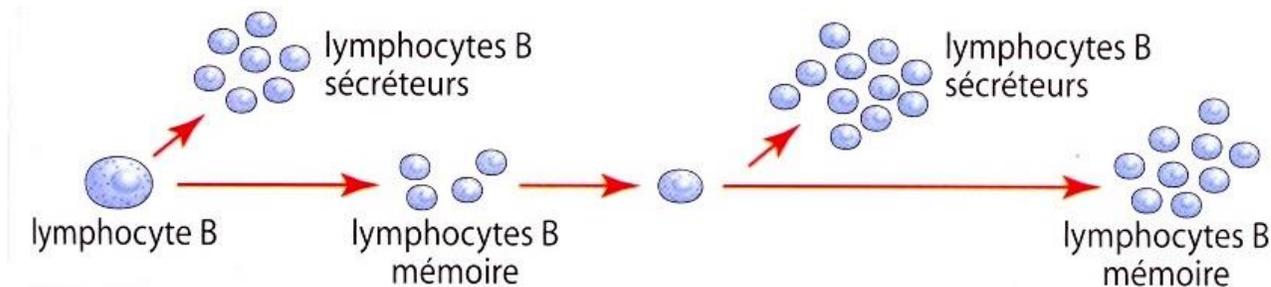
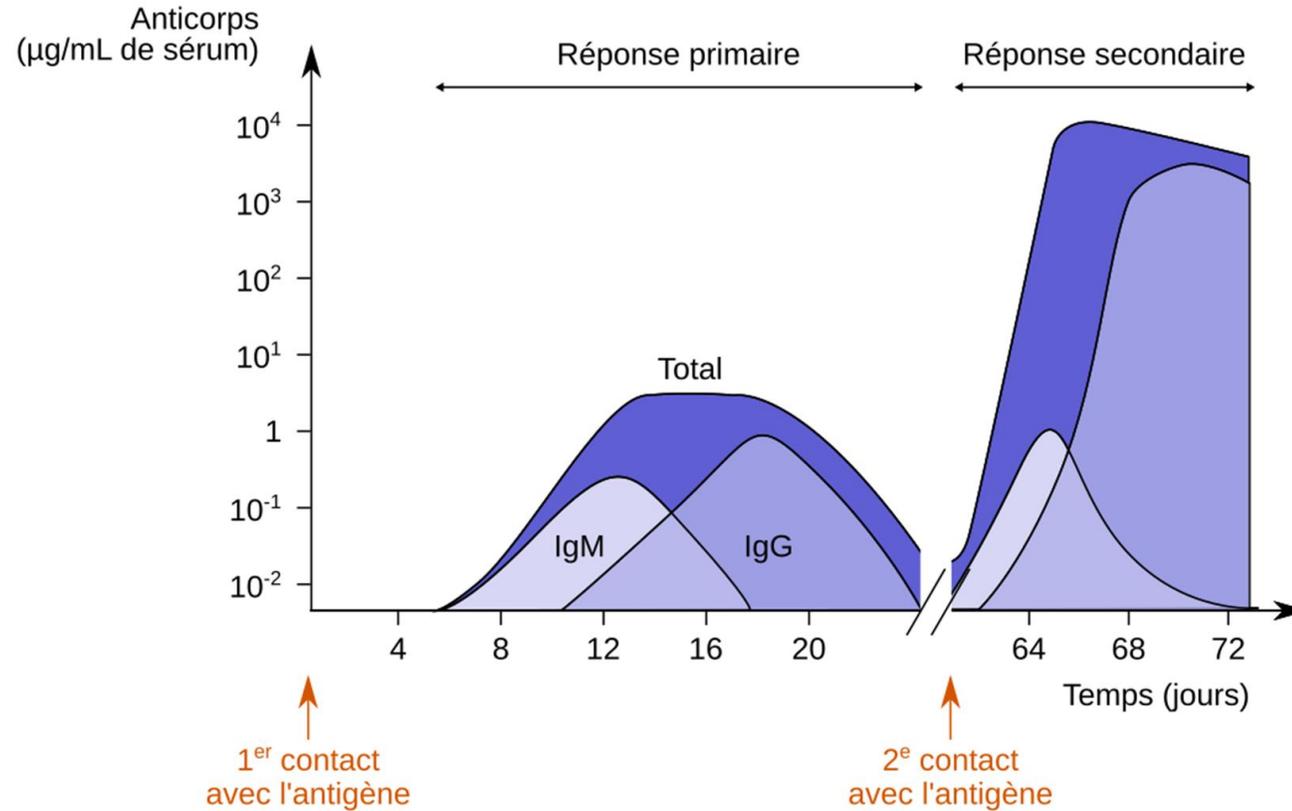
Il existe trois lignes de défense



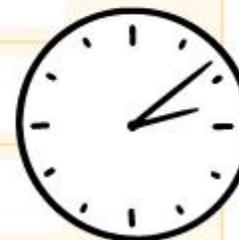
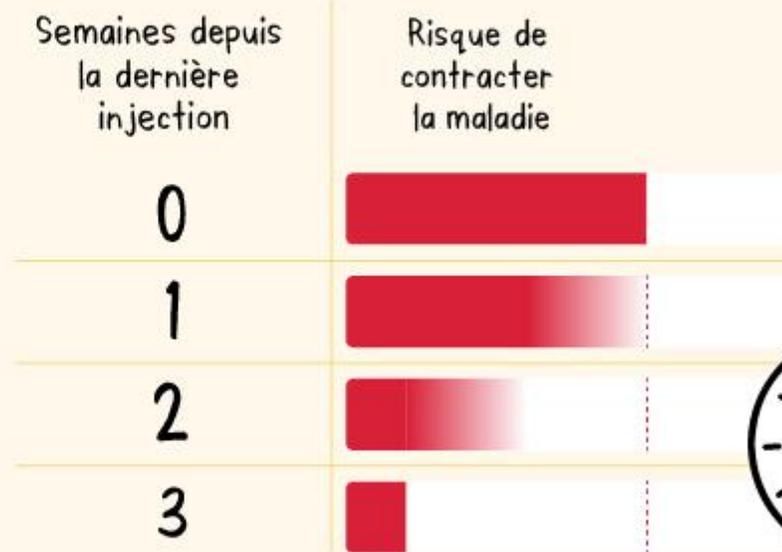
# Comment agit un vaccin auprès du système immunitaire ?



# Les vaccins préparent le système immunitaire de façon à ce qu'il réagisse plus rapidement et plus fortement



Il peut falloir 2 à 3 semaines après la dernière injection pour que le vaccin soit pleinement efficace. Il est particulièrement important de continuer à prendre toutes les précautions voulues pendant cette période afin de se protéger et de protéger les autres.



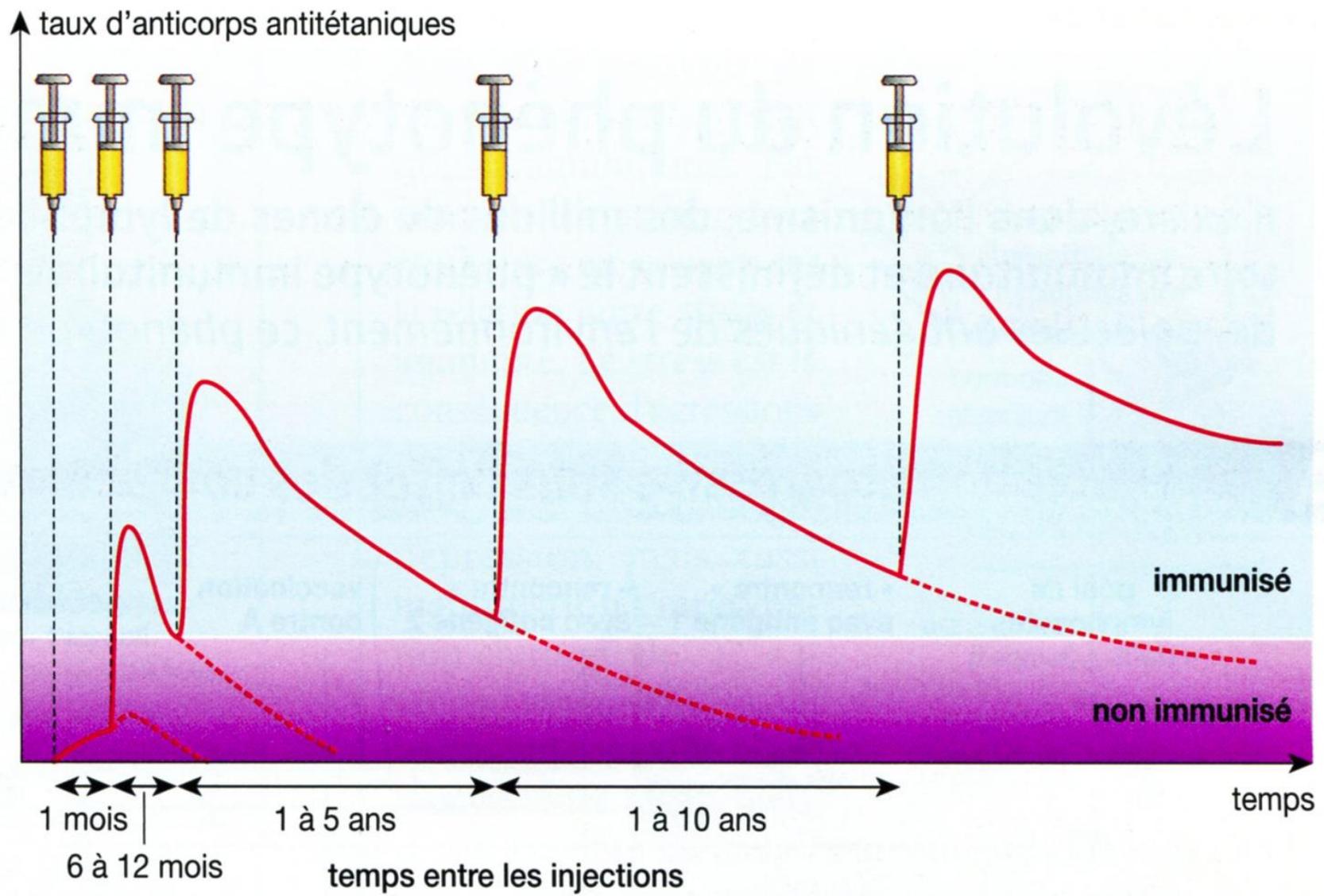
# Définition du «corrélat de protection»

## « Corrélat de protection »

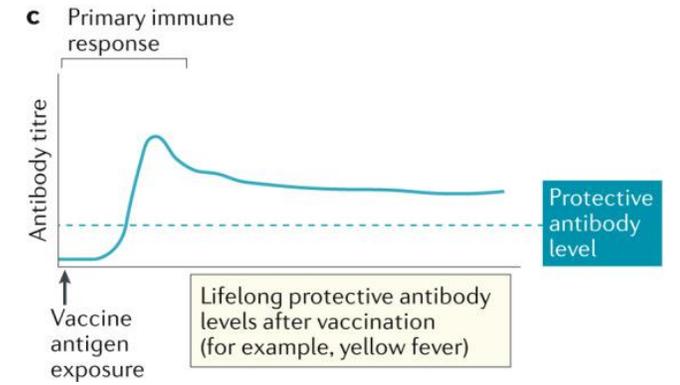
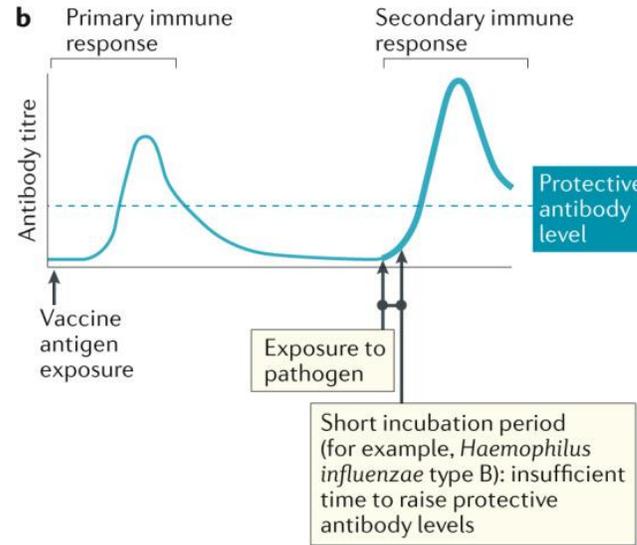
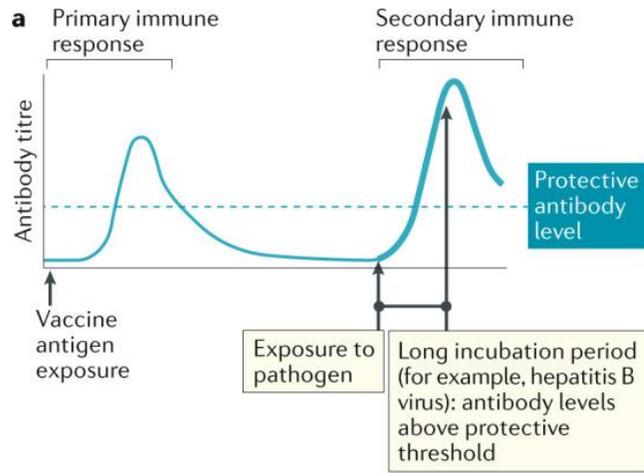
**« Une mesure immunologique en réponse à une infection ou une vaccination qui peut être corrélée à la protection vis-à-vis de cette infection ».**

## « Corrélat de protection »

- ✓ **Guide pour le développement d'un vaccin**
- ✓ **Bases pour des décisions réglementaire**
- ✓ **Guide pour la production du vaccin**



# Pourquoi des rappels?



**a** | The memory response may be sufficient to protect against disease if there is a long incubation period between pathogen exposure and the onset of symptoms to allow for the 3–4 days required for memory B cells to generate antibody titres above the protective threshold.

**b** | The memory response may not be sufficient to protect against disease if the pathogen has a short incubation period and there is rapid onset of symptoms before antibody levels have reached the protective threshold.

**c** | In some cases, antibody levels after primary vaccination remain above the protective threshold and can provide lifelong immunity.

# Principe de la vaccination

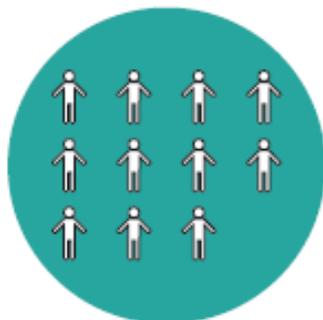
## **Vaccination: protection individuelle et protection collective**

Pour les agents infectieux qui se transmettent d'individu à individu, la vaccination d'une proportion suffisante de la population permet d'interrompre la circulation de l'agent infectieux et de protéger la collectivité (y compris les non-vaccinés) protection indirecte = « **herd immunity** » ou  
immunité de groupe

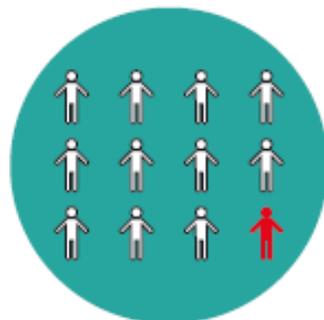
Lancet 1990; 335:641-5

## 1. Aucun enfant vacciné

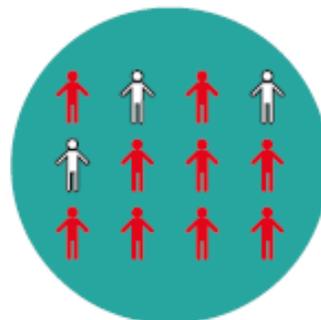
Une classe d'école



Un nouvel élève arrive, il a la rougeole.

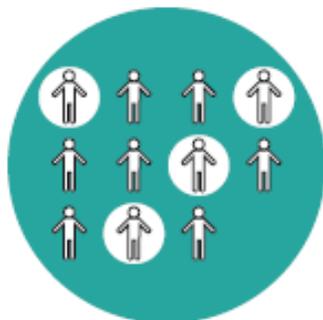


Le résultat : une épidémie de rougeole

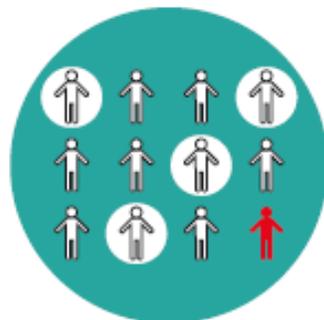


## 2. Quelques enfants vaccinés

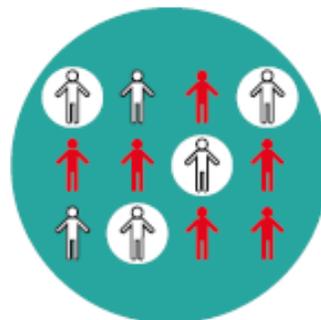
Si quelques enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?

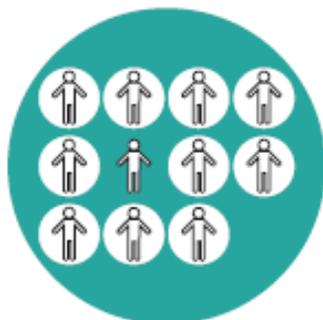


Les enfants vaccinés sont protégés.

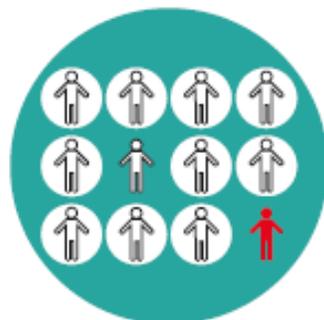


## 3. Suffisamment d'enfants vaccinés

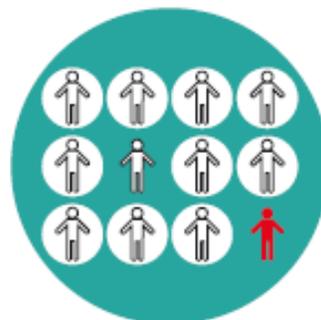
Si suffisamment d'enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?



Il n'y a pas d'épidémie.



**Combien de personnes  
doivent être vaccinées si  
on veut stopper les  
épidémies ?**

# Combien de personnes faut-il vacciner pour stopper une épidémie ?

- $R_0$  = nombre moyen de cas secondaires induits par un cas infectieux (plus une maladie est contagieuse, plus le  $R_0$  est élevé)
- $R_0$  = transmissibilité x le nombre de contacts sociaux x durée de la période contagieuse
- Pourcentage de la population qu'il conviendrait de vacciner pour stopper une épidémie  
 $\% \text{ de population à vacciner} = (1 - 1/R_0) \times 100$
- Mais attention à :
  - l'efficacité vaccinale
  - l'immunité suite à une infection (fin 2020: 10% de la pop en France)
  - l'impact du vaccin sur la transmission
  - la durée de l'immunité

## Quel est le R0 estimé des maladies infectieuses les plus fréquentes?

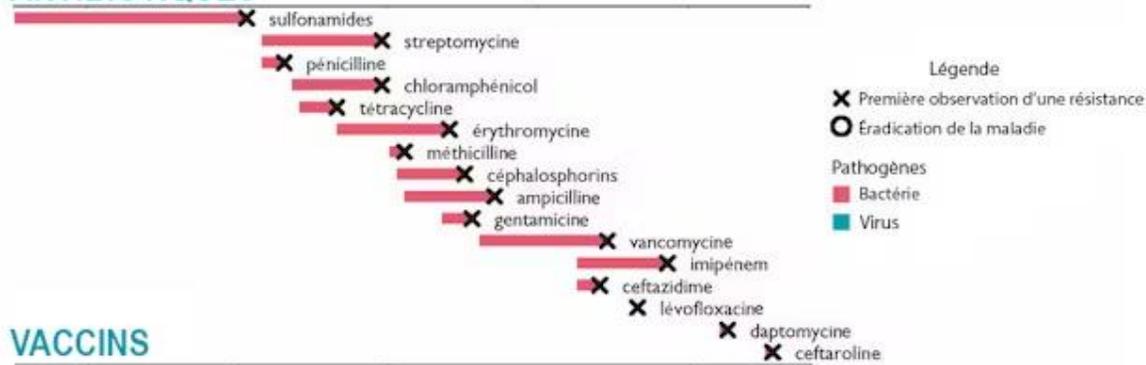
	R0	Pourcentage de la population à immuniser
Rougeole	15 - 17	93 - 95
Coqueluche	10 - 14	93 - 95
Varicelle	10 - 12	90 - 92
Oreillons	10 - 12	90 - 92
Diphtérie	5 - 6	83
Poliomyélite	5 - 6	83
Grippe	1-2	50 - 60
SARS-CoV2	2 - 3	60 - 70
SARS-COV-2 variant delta	6-7	Plutôt dans les 86%
SARS-COV-2 variant omicron	10	Plutôt dans les 90%

# Autre avantage de la vaccination: lutte dans l'antibiorésistance

Délai entre le début du développement d'un antibiotique/vaccin et la première détection de la résistance.

## FRISE DE L'APPARITION DES RÉSISTANCES

### ANTIBIOTIQUES



### VACCINS

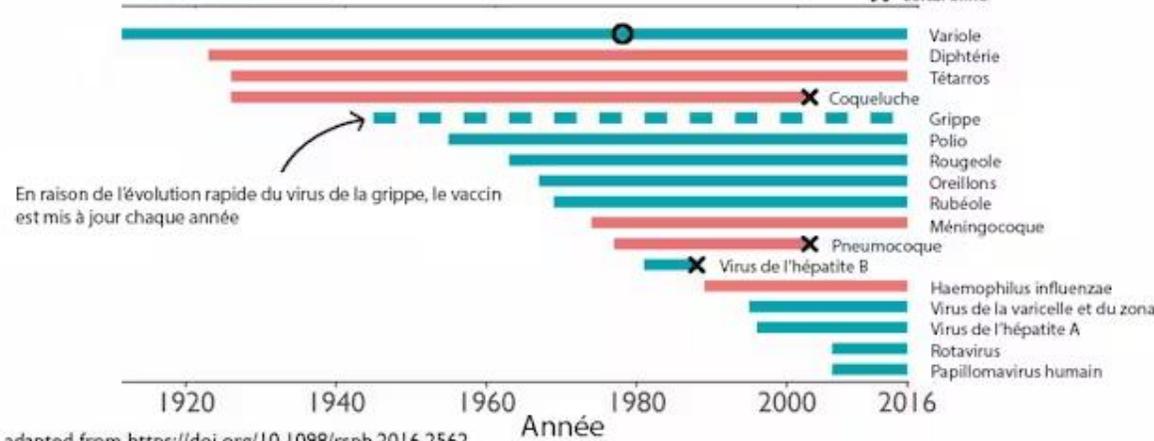


Figure adapted from <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.2562>

Si chaque enfant dans le monde était protégé contre l'infection à *Streptococcus pneumoniae* (une bactérie pouvant provoquer la pneumonie, la méningite et des infections de l'oreille moyenne), on éviterait, selon les estimations, 11 millions de journées de traitement antibiotique par an.

<https://www.leem.org/la-vaccination>

# Eradication des maladies infectieuses par les vaccins

# Les objectifs de santé publique

Objectif de santé publique	Définition	Exemple
Contrôle	la réduction de l'incidence, de la prévalence, de la morbidité ou de la mortalité de la maladie à un niveau acceptable sur le plan local grâce à des efforts délibérés; des mesures d'intervention continues sont nécessaires pour maintenir la réduction	maladies diarrhéiques, COVID
Elimination	réduction à zéro de l'incidence d'une maladie donnée dans une zone géographique définie à la suite d'efforts délibérés; des mesures d'intervention continues sont nécessaires.	Rougeole et rubéole, tétanos néonatal, poliomyélite
Eradication	Réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection provoquée par un agent spécifique à la suite d'efforts délibérés; les mesures d'intervention ne sont plus nécessaires.	Varirole
Destruction	L'agent infectieux spécifique n'existe plus dans la nature ou en laboratoire.	Rien à ce jour

## **Ce qui fait qu'une maladie est une cible pour l'éradication**

- **La maladie doit avoir une importance pour la santé publique (mortalité, morbidité, invalidité)**
- **Le réservoir du pathogène doit être humain uniquement (pas animal ni environnemental)**
- **Un vaccin efficace contre l'infection doit être disponible de manière à ce que les personnes peuvent être protégées de l'infection avec une efficacité élevée**
- **La maladie doit être facile à diagnostiquer sans la possibilité de rester caché de la surveillance chez un hôte humain**

# QUELQUES CHIFFRES CLÉS

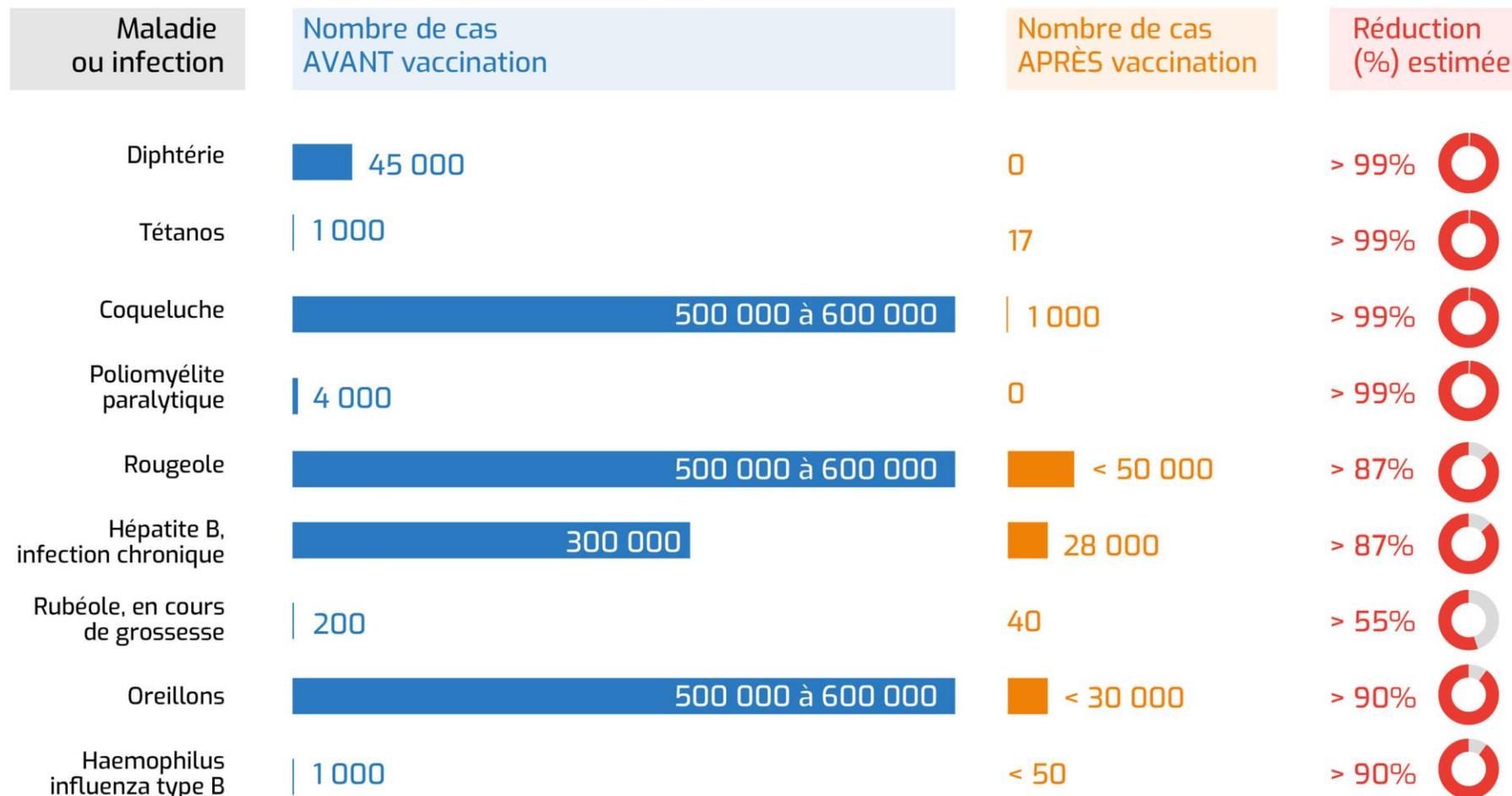
Tout programme de vaccination a trois objectifs possibles : la réduction du fardeau de la maladie, l'élimination de la maladie ou l'éradication de l'agent infectieux responsable de la maladie.

Aujourd'hui, la vaccination:

- 3 millions de vies sauvées chaque année à travers le monde,
- 750 000 enfants sauvés de l'infirmité chaque année,
- une trentaine de maladies infectieuses, pour lesquelles un vaccin existe,
- l'éradication totale de la variole,
- trois régions du monde (au sens de l'OMS, Organisation Mondiale de la Santé) certifiées indemnes de poliomyélite : la zone des Amériques en 1991, le Pacifique occidental en 2000 et l'Europe en 2002,
- le recul de la diphtérie et du tétanos dans la majeure partie du monde industrialisé,
- et d'autres succès (coqueluche chez le jeune enfant, syndrome de rubéole congénitale, ...).

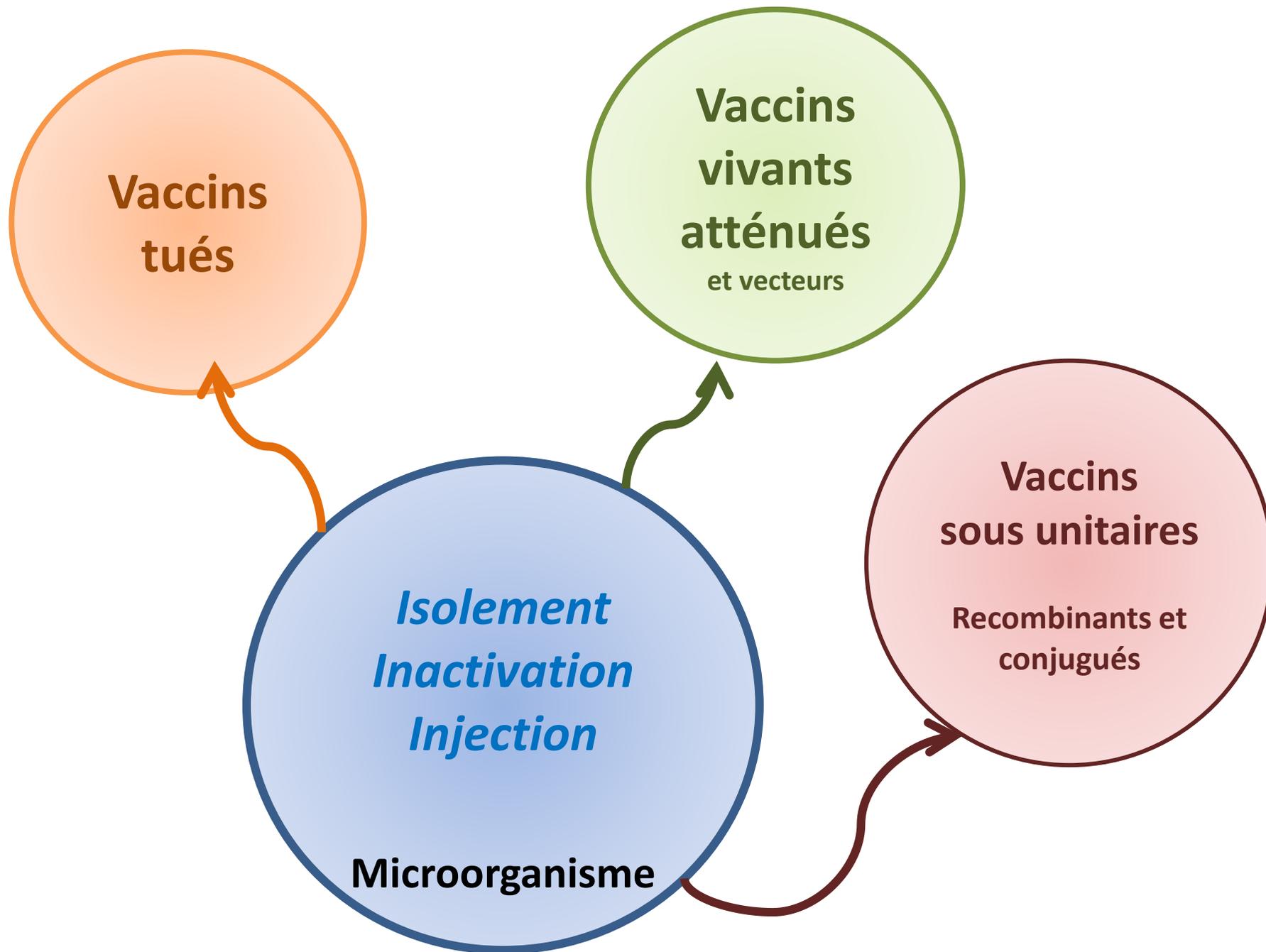
La vaccination a permis d'éviter - efficacement, en toute sécurité et à un coût favorable - plus de maladies et de décès liés à des agents pathogènes que toute autre action humaine de santé publique, si l'on excepte la mise à disposition d'eau potable.

## LA VACCINATION

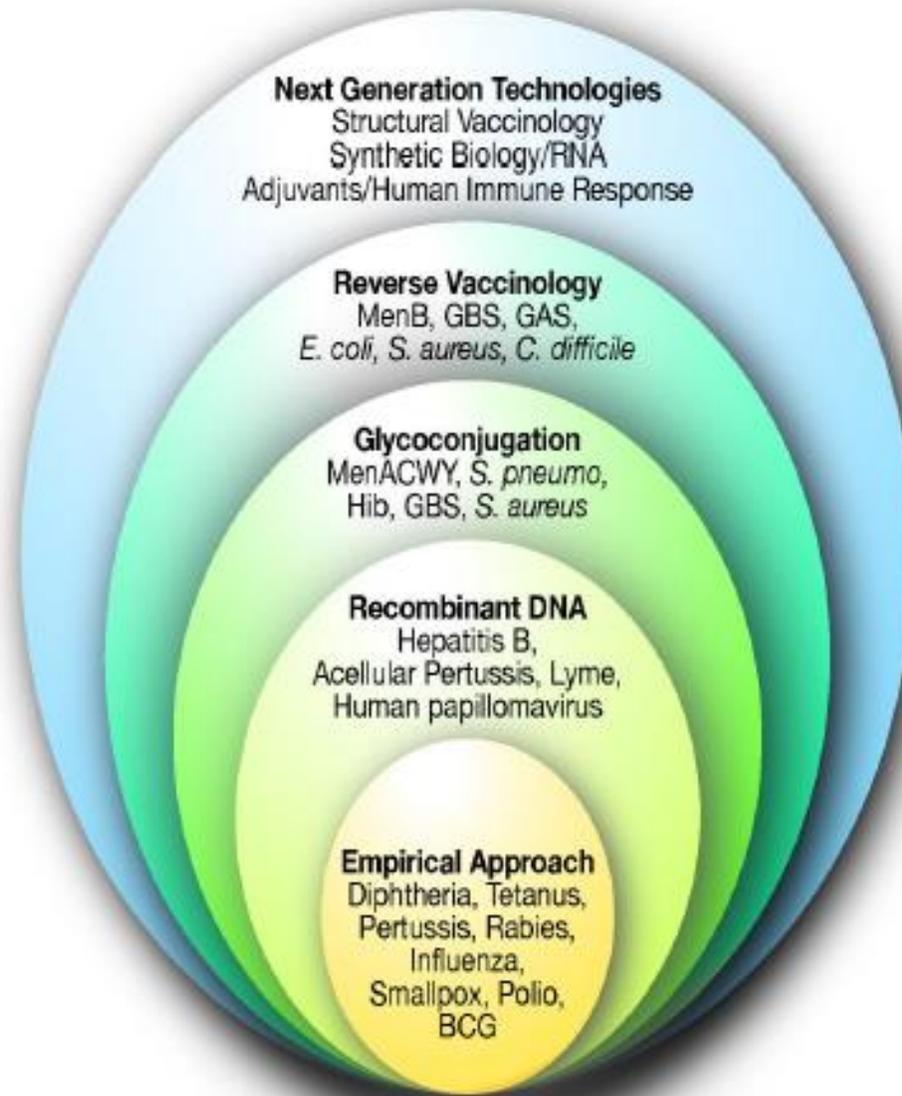


Source Schéma : Leem.2018.

# Quel type de vaccin?



# Evolution des vaccins



# Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont **constitués d'agents infectieux atténués** (virus, bactéries) : ils créent **une infection *a minima***. Ils induisent une **protection immunitaire proche de celle qui fait suite à une infection naturelle** : rapide et généralement durable.

- certains vaccins sont injectables, inoculés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intradermique (BCG)
- d'autres sont administrés par voie orale (rotavirus) et par voie intranasale (vaccin vivant atténué antigrippal) avec l'avantage d'induire, via l'administration muqueuse, des taux élevés d'IgA sécrétoires.

Faible risque d'induire une maladie infectieuse vaccinale (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites disséminées), en particulier **chez les personnes immunodéprimées**. Ces vaccins sont **contre-indiqués chez ces patients**.

Les vaccins vivants atténués sont déconseillés pendant la grossesse, bien qu'aucune étude n'ait mis en évidence des conséquences pour le fœtus. Le risque est donc plus théorique que réel. **Une vaccination réalisée par mégarde chez une femme enceinte ne justifie pas une interruption de la grossesse.**

# Les vaccins vivants atténués

Tableau des vaccins vivants atténués selon leur cible.

Vaccins vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccin à cible bactérienne
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dengue</li><li>▪ Fièvre jaune</li><li>▪ Rougeole, oreillons, rubéole</li><li>▪ Rotavirus</li><li>▪ Vaccin oral contre la poliomyélite</li><li>▪ Varicelle</li><li>▪ Zona</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ BCG</li></ul>

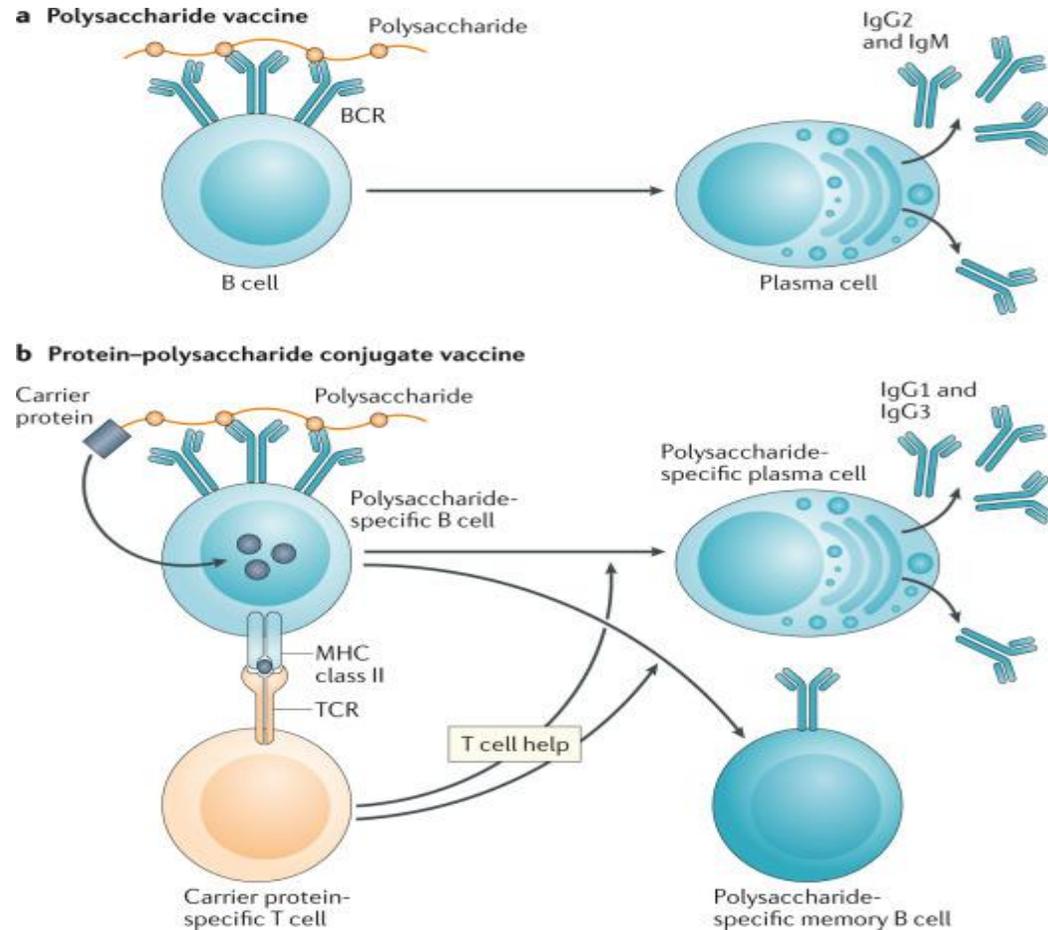
# Les vaccins inertes ou inactivés

- **Les vaccins à germes entiers**, contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totalité (hépatite A, poliomyélite). Leur inactivation est chimique (formol) ou thermique (chaleur).
- **Les vaccins sous-unitaires**, constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice :
  - antigènes de surface ou virions fragmentés (grippe saisonnière) ;
  - toxines « détoxifiées » (anatoxine diphtérique ou tétanique) ;
  - antigènes capsulaires polysidiques (polysaccharides capsulaires de pneumocoque).

Tableau des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition.

Vaccins inactivés ou inertes			
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encéphalite japonaise</li> <li>• Encéphalite à tiques</li> <li>• Grippe</li> <li>• Hépatite A</li> <li>• Poliomyélite</li> <li>• Rage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite B</li> <li>• HPV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choléra</li> <li>• Leptospirose</li> </ul>	<p><b>Toxine inactivée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diphtérie</li> <li>• Tétanos</li> </ul> <p><b>Polysaccharides capsulaires non conjugués</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningocoques A+C</li> <li>• Pneumocoque 23-valent</li> <li>• Typhoïde</li> </ul> <p><b>Polysaccharides capsulaires conjugués</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> b</li> <li>• Méningocoques C et ACWY</li> <li>• Pneumocoque 13-valent</li> </ul> <p><b>Protéines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coqueluche acellulaire</li> <li>• Méningocoque B</li> </ul>

# Les vaccins conjugués



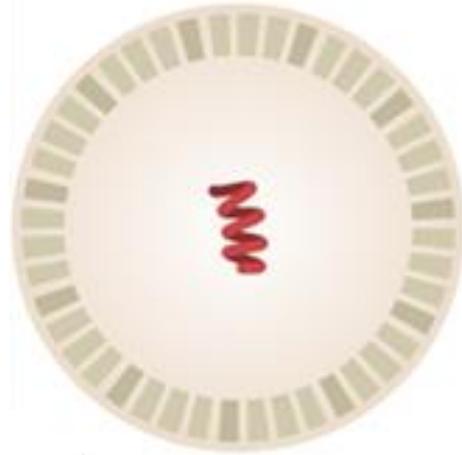
- Pas de production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à courte durée de vie
- Peu d'affinité
- Pas de réponses immunitaire chez les – de 2 ans

- Bonne affinité
- Production de cellules B mémoires
- production d'anticorps à durée de vie longue
- Bonne réponses immunitaire chez les enfants

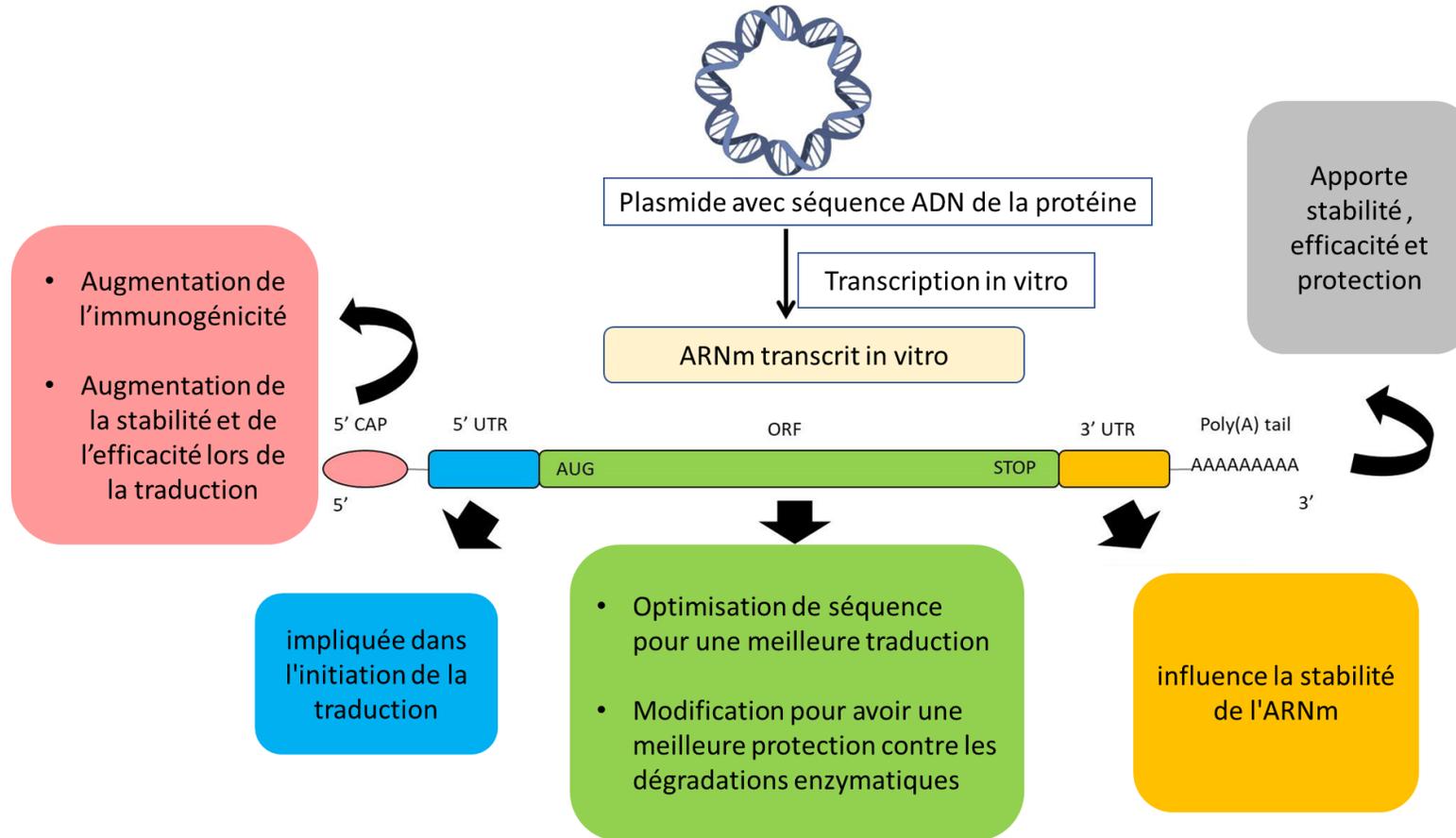
Exemple, avec le vaccin *Haemophilus influenzae b* : le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) de surface est conjugué à la toxine tétanique détoxifiée

La conjugaison des polysaccharides capsulaires des pneumocoques et des méningocoques a permis le développement de vaccins particulièrement efficaces (vaccin anti-pneumococcique à 13 valences, méningocoque tétravalent A, C, Y, W).

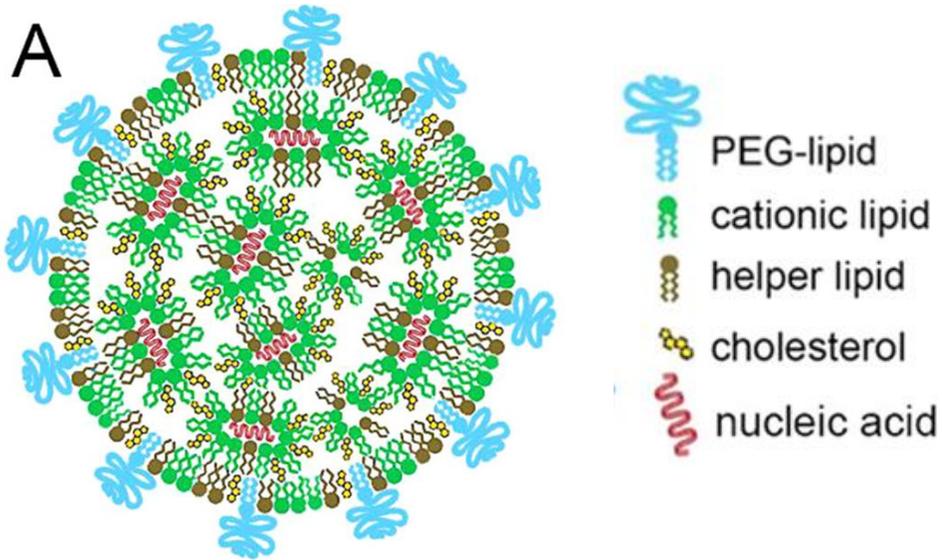
# Les vaccins à ARNm



# Comment fonctionne le vaccin à ARNm? Production de l'ARNm



# Comment fonctionne le vaccin à ARNm? Formulation de l'ARNm

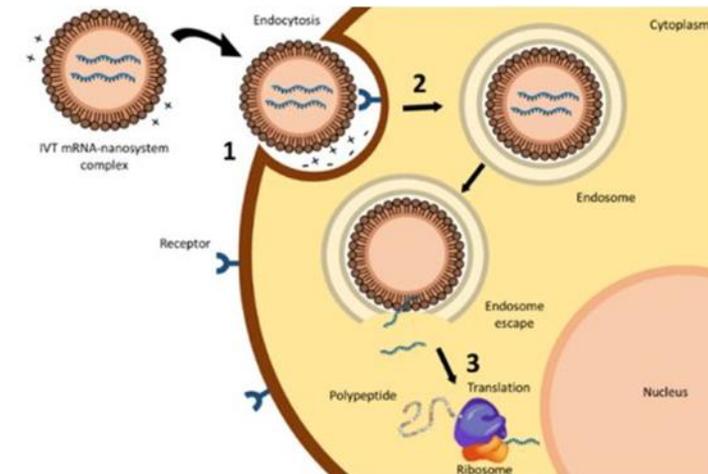


PEG: empêche les nanocapsules de fusionner entre elles

Lipide cationique (lipide ionisable): fixe l'ARN qui a une charge négative, une fois dans la cellule ce lipide libère l'ARN

Lipide DSPC (lipid helper ou phospholipide): permet à la nanocapsule de conserver sa forme

Cholestérol: assure la mobilité des composants entre eux





# Les adjuvants

# Historique

1<sup>er</sup> vaccin: pas besoin d'adjuvant car vaccin à base de bactérie ou virus entier

**1925:** Gaston Ramon: la production d'antitoxines par les chevaux est meilleur lorsqu'il y a des réactions inflammatoires chez l'animal.

**1926:** Glenny et al. découvrent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium.

Essais chez l'homme peu après

Utilisation sous forme de forme d'hydroxyde d'aluminium (+++) et d'hydroxyphosphate d'aluminium.

# Mécanisme

Vaccin efficace: stimulation du système immunitaire inné comme premier signal avant une réponse du système immunitaire adaptatif

## Pourquoi des adjuvants?

- **Augmentation des cellules T effectrices et des anticorps**
- **Induit une réponse protectrice plus rapidement**
- **Améliore la réponse des cellules T et B mémoires**
- **Elargie la spécificité de la réponse**
- **Augmente la réponse qui est parfois limitée dans certains groupes de population (personnes âgées, enfants, immunodéficients...)**
- **Permet de réduire la dose d'antigène**

Vaccins inertes (inactivés) sans adjuvant		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Typhoïde</li> <li>- Méningocoque e C</li> <li>- Méningocoque ACWY</li> <li>- Pneumocoque 23-valent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Typhim*/Typhérix*</li> <li>- Menjugate*/Neisvac*</li> <li>- Nimenrix*/Menvéo*</li> <li>- Pneumovax*</li> </ul>	Voie SC ou IM
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grippe saisonnière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaxigrip*/Influvac*/Immugrip*</li> </ul>	Voie IM préférentielle
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leptospirose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spirolept*</li> </ul>	Voie SC
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rabipur* /Vaccin rabique Pasteur*</li> </ul>	Voie IM
Vaccins inertes (inactivés) avec adjuvant		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite</li> <li>- Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite</li> <li>- Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib</li> <li>- Diphtérie/Tétanos/Coqueluche/Poliomyélite/Hib/Hépatite B</li> <li>- Encéphalite japonaise</li> <li>- Encéphalite à tiques</li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)</li> <li>- Hépatite A</li> <li>- Hépatite B</li> <li>- Hépatite A/Typhoïde</li> <li>- Hépatite A/Hépatite B</li> <li>- Méningocoque C</li> <li>- Papillomavirus</li> <li>- Pneumocoque 13-valent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulte : Revaxis*</li> <li>- Enfants : InfanrixTetra*/Tétravac-acellulaire*</li> <li>- Adolescents et adultes : Boostrixtetra*/Repevax*</li> <li>- InfanrixQuinta*/Pentavac*</li> <li>- Infanrix Hexa*/Hexyon*/Vaxelis*</li> <li>- Ixiaro*</li> <li>- Encepur*/Ticovac adultes*/Ticovac enfants*</li> <li>- Act-Hib*</li> <li>- Vaqta 50 U*/Avaxim 160*/Havrix 720 *</li> <li>- Engerix B 20*/HBVaxpro 10*/HBVaxpro 40*/HBVaxpro 5*/Fendrix*</li> <li>- Tyavax*</li> <li>- Twinrix adulte*/Twinrix enfants*</li> <li>- Menjugate 10*/Neisvac*</li> <li>- Cervarix*/Gardasil*/Gardasil 9*</li> <li>- Prevenar 13*</li> </ul>	Voie IM

# Les associations vaccinales

# Les différentes associations vaccinales

- **Vaccin monovalent**

Un antigène unique, c'est le cas du vaccin contre la rougeole

- **Vaccin polyvalent**

Plusieurs antigènes d'un agent infectieux, c'est le cas du vaccin orale contre la poliomyélite.

- **Les combinaisons vaccinales:**

Les vaccins sont mélangés dans une même seringue, parfois extemporanément (seules les combinaisons étudiées et reconnues sont autorisées)

Exemple : le vaccin trivalent [Rougeole-Oreillons-Rubéole](#).

- **Les co-administrations:**

Les vaccins sont administrés au même moment mais en des sites séparés ex: le vaccin [hexavalent](#) (D, T, Cop, Polio, Hib, HB) d'une part et le vaccin [pneumococcique](#) conjugué d'autre part

# Les combinaisons vaccinales: intérêts

début des années 1900: le vaccin antivariolique

Année 2000: protection contre au moins 10 maladies graves

Sans vaccins combinés: 38 injections avant l'âge de 2 ans.

Avec combinaisons vaccinales, environ 10 injections suffisent

Tableau 1. Calendrier vaccinal 2000

Infections/Antigènes	Nombre d'injection chez l'enfant < 2 ans				
	Vaccins monovalents	Combinaisons vaccinales actuelles	Combinaisons vaccinales futures		
Diphtérie	4				
Tétanos	4				
Poliomyélite (3 sérotypes)	12			4	4
Coqueluche	4				
<i>Haemophilus influenzae</i> type b	4				
Hépatite B	3	3			
Rougeole	2				
Oreillons	2			2	2
Rubéole	2				
BCG	1	1	1		
Total :12	38	10	7		

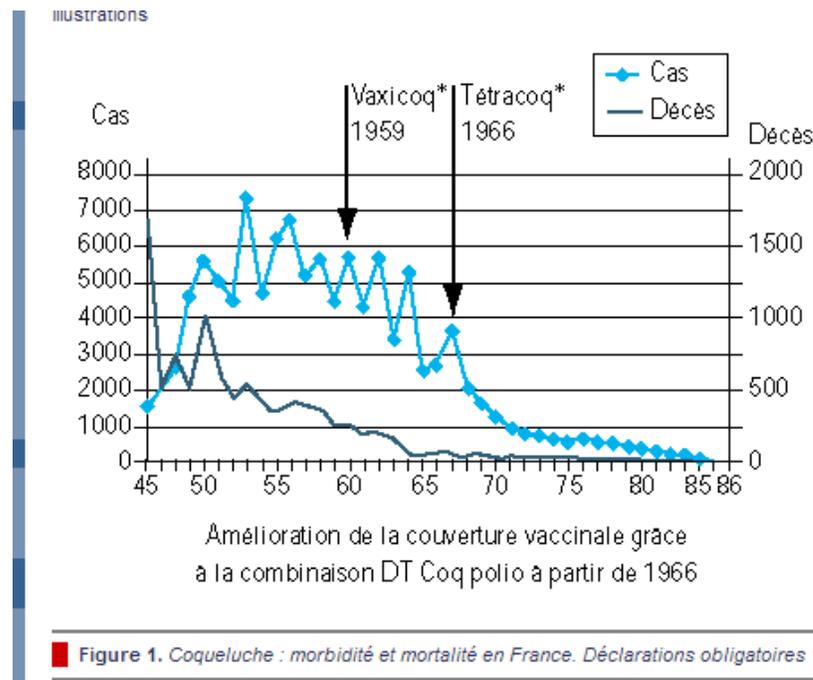
Économies d'injection réalisées grâce aux combinaisons vaccinales.

# Les combinaisons vaccinales: intérêts

- Pour le vacciné: meilleur confort et meilleure acceptabilité des familles .
- Pour le vaccinateur: plus faciles d'emploi et une économie de temps.
- Pour la santé publique: diminution des actes médicaux, meilleure couverture vaccinale, meilleure acceptabilité de nouveaux vaccins.
- Avantage économique: au niveau de la production industrielle et au niveau de l'administration du vaccin.

# Les combinaisons vaccinales: historique

- vaccination anti-tétanique généralisée autour de 1936
- vaccination anti-diphtérique après 1938,
- après la dernière guerre: première association vaccinale diphtérie-tétanos
- quelques années plus tard: association diphtérie-tétanos-coqueluche.



Vaxicoq: coqueluche  
Tétracoq: diphtérie, tétanos,  
coqueluche polio

# Les combinaisons vaccinales: historique

1966 : l'adjonction du vaccin polio inactivé (Tétracoq): tétanos, diphtérie, poliomyélite et coqueluche

1994 : l'adjonction d'un 5<sup>ème</sup> vaccin (anti-*Haemophilus b*)

2000: ajout de l'hépatite B: vaccin hexavalent

## la vaccination rougeole-oreillons-rubéole

entre 1965 et 1972, le vaccin contre la rougeole est proposé seul.

La couverture vaccinale extrêmement faible

Apparition de l'association rougeole-oreillons-rubéole, acceptation du vaccin

# Les combinaisons vaccinales: problèmes

- compatibilité des antigènes
- compatibilité liée aux conservateurs
- compatibilité liée aux adjuvants
- interaction entre excipients et stabilisants
- stabilité de la combinaison vaccinale
- interactions antigéniques



# SANS LES COMBINAISONS VACCINALES L'UTILISATION DES VACCINS DISPONIBLES SERAIT IMPOSSIBLE

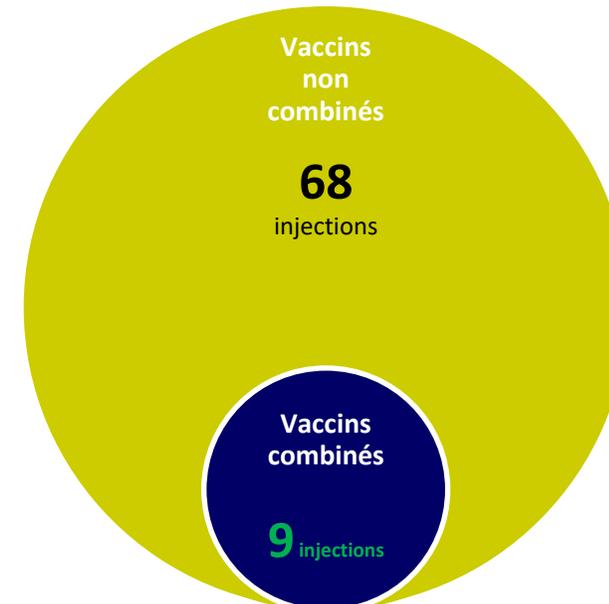
**Calendrier vaccinal français 2017**

Enfant ≤ 12 mois

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP	
<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib	
Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B	
Pneumocoque (PnC)		PnC	PnC		PnC	
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1

Vaccins sous forme combinée  
 Co-administration possible

## Nombres d'injections nécessaires





# La pharmacovigilance

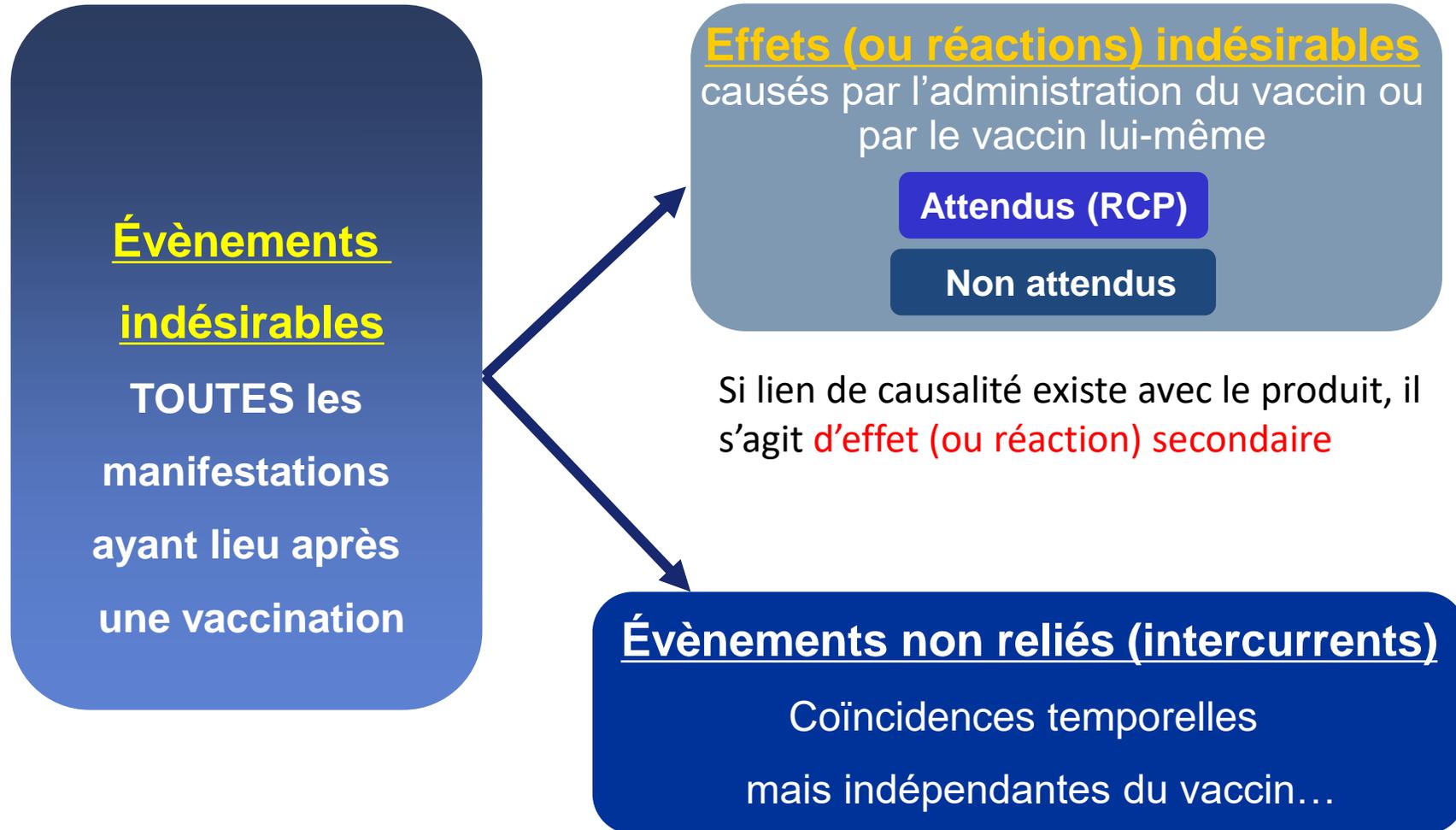
La pharmacovigilance s'exerce **en permanence** : avant et après la commercialisation des vaccins.

Le signalement d'effets indésirables liés à la prise d'un médicament est essentiel à ce contrôle et **permet de contribuer à améliorer la sécurité des produits de santé**.

Il est **obligatoire** pour les laboratoires d'avoir un service de pharmacovigilance. Ce service a pour but de recueillir et d'évaluer en continu des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments.

Le système français de pharmacovigilance s'intègre dans **l'organisation européenne de la pharmacovigilance** : comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et base de données Eudravigilance de l'Agence européenne du médicament (EMA).

Un évènement indésirable observé après une vaccination peut être  
- **ou ne pas être** - dû à la vaccination



## POINTS FORTS

- La confusion entre effets indésirables (toutes manifestations cliniques rapportées après vaccination) et réactions secondaires (manifestations effectivement dues aux vaccins) est à l'origine de la plupart des polémiques vaccinales.
- Un grand nombre d'effets secondaires ne sont que le résultat de coïncidences (événements intercurrents).
- La majorité des polémiques vaccinales (sclérose en plaques, myofasciite à macrophages, syndrome de Guillain-Barré, autisme...) a reçu des réponses scientifiques sans équivoque : il n'y a aucune preuve ou suspicion de preuve démontrant que les vaccins sont responsables de ces maladies.

## Classification des effets indésirables liés aux vaccins

- **Réactions locales**
  - Limitées, guérison spontanée, plus fréquent avec des vaccins inactivés contenant des adjuvants, plus importante en SC qu'en IM
- **Réactions générales**
  - Fièvre, malaise, myalgies, céphalées, anorexie, asthénie....
  - Vaccins inactivés: témoins de l'activation de la RI ,dans les 48 h post vaccination
  - Vaccins vivants: plusieurs jours après vaccination (réplication virale max), forme mineure de la maladie
  - Malaise vagal (dans les minutes post vaccination) adolescent et jeune adulte
- **Réactions allergiques sévères**
  - Exceptionnelles mais graves, délai court après injection, spectre des manifestations larges (urticaire généralisée ou collapsus)
  - Importance de l'interrogatoire pré-vaccination
  - Traitement: injection SC ou IM d'adrénaline

# QUI PEUT SIGNALER UN EFFET INDÉSIRABLE ?

**Le patient ou son représentant** (parent d'un enfant, association agréée sollicitée par le patient...) peut signaler les effets indésirables qu'il suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments..

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes, pharmaciens **ont l'obligation de signaler aux autorités sanitaires tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament.**

Les entreprises pharmaceutiques doivent par ailleurs signaler tout effet indésirable suspecté d'être lié à un de leurs médicaments dont elles ont connaissance via la base de données européenne **EudraVigilance.**

**Depuis mars 2017**, le signalement des effets indésirables a été simplifié. Si un effet indésirable est constaté et qui est potentiellement lié à un vaccin ou à la vaccination, il est possible de la déclarer.

Depuis mars 2017, le signalement des effets indésirables a été simplifié. Toute personne peut désormais déclarer un événement indésirable, en ligne, sur le site du [ministère de la santé](http://signalement-sante.gouv.fr).

Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE CHARGÉ  
DE LA SANTÉ

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables  
signalement-sante.gouv.fr

Accueil [S'informer sur les événements sanitaires indésirables](#)

**Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous**

**Vous êtes un particulier**  
Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'utilisateurs ...

**Vous êtes un professionnel de santé**  
Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...

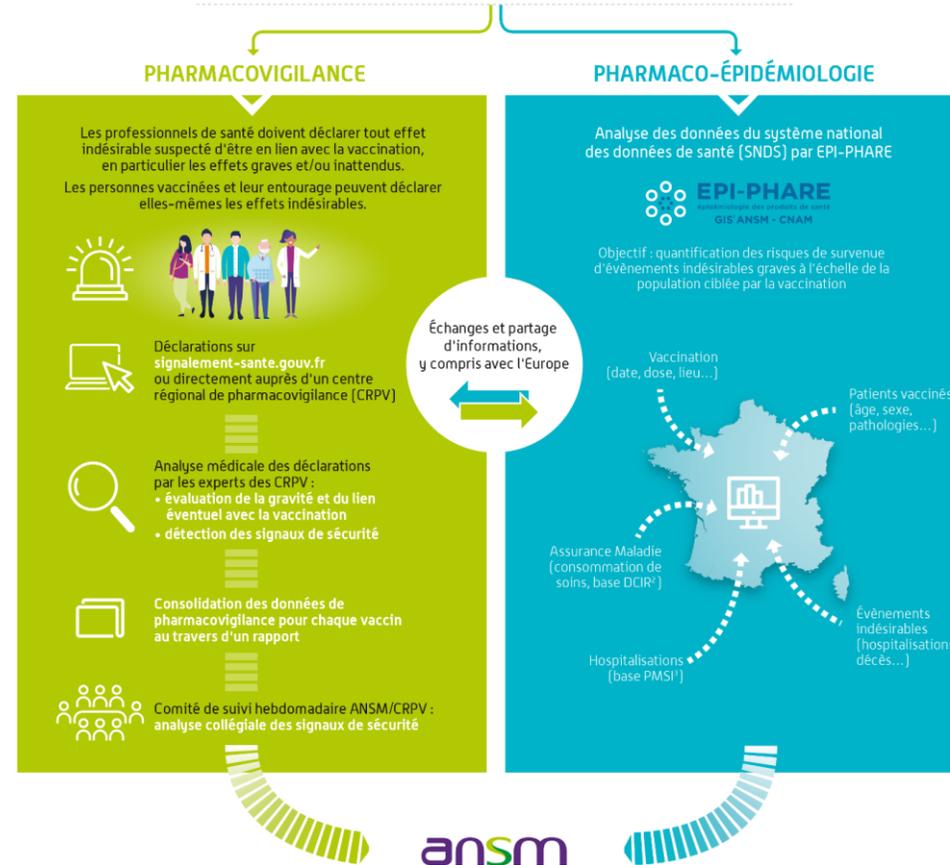
**Vous êtes un autre professionnel**  
Vous êtes une entreprise ou un organisme exploitant fabricant, distributeur, importateur, mandataire, ...

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur **Vous êtes un particulier**

# La spécificité Covid

## LA SURVEILLANCE DES VACCINS COVID-19

L'ANSM a mis en place un double dispositif renforcé afin d'assurer le suivi et la gestion des effets indésirables liés aux vaccins contre la Covid-19.

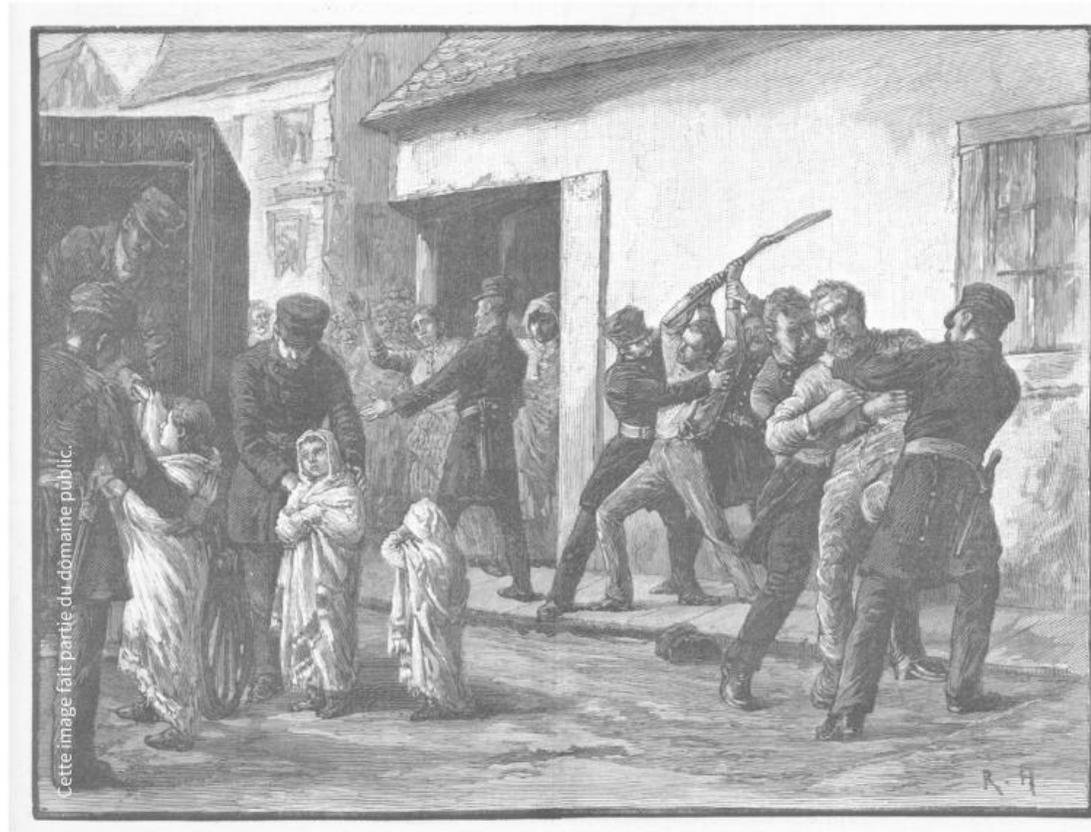


Si le signal de sécurité est confirmé par l'un ou l'autre de ces dispositifs, l'ANSM met en place des mesures adaptées (contre-indication pour certaines populations, information, retrait de l'autorisation...)

1. GIS : Groupement d'intérêt scientifique  
2. DCIR : Datamart de consommation interrégime  
3. PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

# Perception de la vaccination

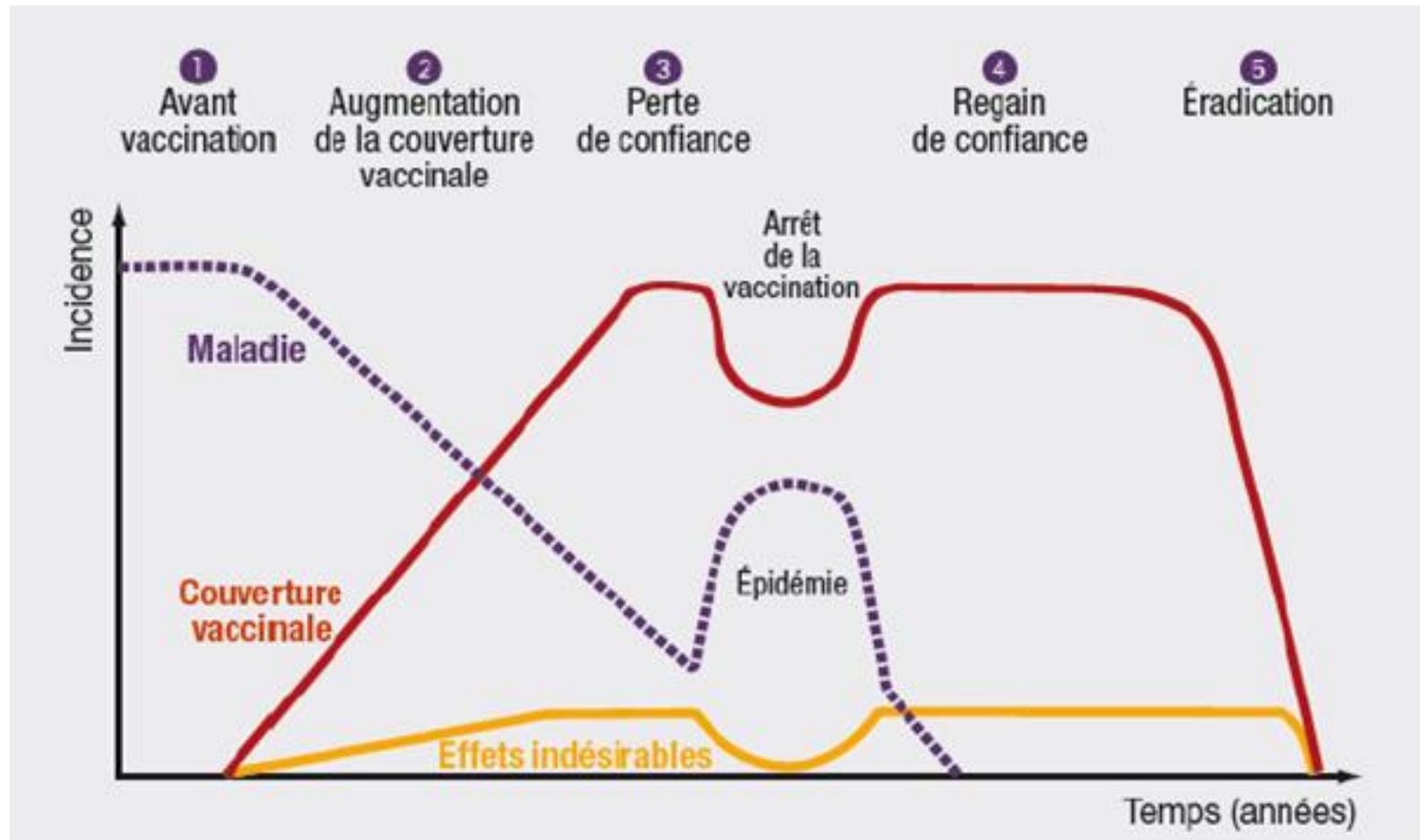
## Qui sont les anti-vaccins?



« An incident of the smallpox epidemic in Montreal » illustre la violence employée par la police sanitaire pour isoler du public les patients atteints de la variole durant les émeutes antivaccination de 1885.

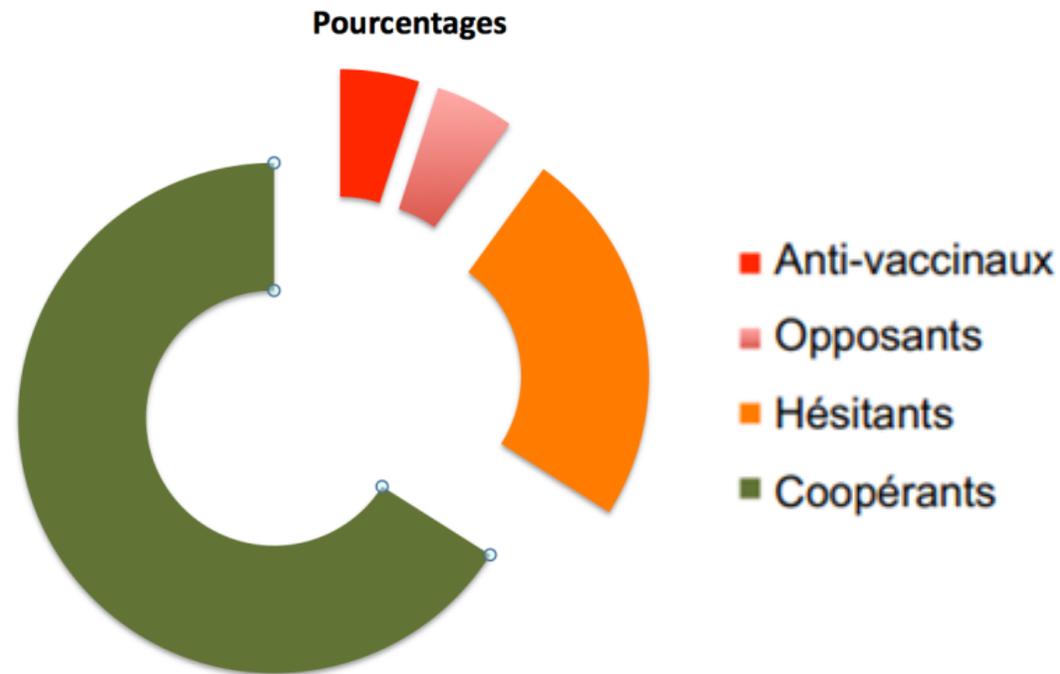


# Evolution d'un programme de vaccination et de sa tolérance



# Perception des vaccins dans la population

- C'est cette fraction de la population qui a augmenté ces dernières années
- C'est elle qu'il faut convaincre
- C'est avec ces patients qu'il faut engager le débat
  - ni en étant laxiste :  
« après tout, faites ce que vous voulez »
  - ni en étant indifférent :  
« Si vous n'êtes pas d'accord, allez voir ailleurs »



- Théorie du complot : si toutes les études disent la même chose c'est qu'il y a conspiration entre experts, autorité et industrie
- Utilisation de visions simplistes du monde : « ce qui est naturel est forcément bon », les « médecins ne veulent que gagner du fric »...
- Recours à des pseudo scientifiques « purs », en dénigrant les autres « impurs » sous prétexte d'intérêts financiers
- Exigences impossibles à tenir :
  - Prouver que l'éradication de la variole n'a pas été à l'origine de l'émergence du VIH
  - La vaccination ne provoque pas des maladies auto-immunes des dizaines d'années plus tard

# Les règles d'or

- **Répondre aux questions**
  - Ne pas faire un plaidoyer pour la vaccination
  - Bien souvent les personnes ne remettent pas en cause l'ensemble de la vaccination
- **Commencer les réponses par:**
  - Vous avez raison de vous poser des questions...
  - Il est normal que....;
- **Vocabulaire simple et adapté**

# Les règles d'or

- **Les effets secondaires du vaccin**
  - Il ne faut pas les nier mais les comparer aux effets délétères de la maladie
  - Expliquer la différence entre lien temporel et lien causal
  - Faire des rappels sur le développement des vaccins, la surveillance de la qualité, la mondialisation des vaccins (beaucoup de doses utilisées, beaucoup de pays concernés...)
- **Les maladies ciblées par la vaccination, les symptômes les modes de transmissions, les risques....**
- **Les bénéfices individuels et collectifs**
- **Le rapport bénéfice/risque**

# Les règles d'or

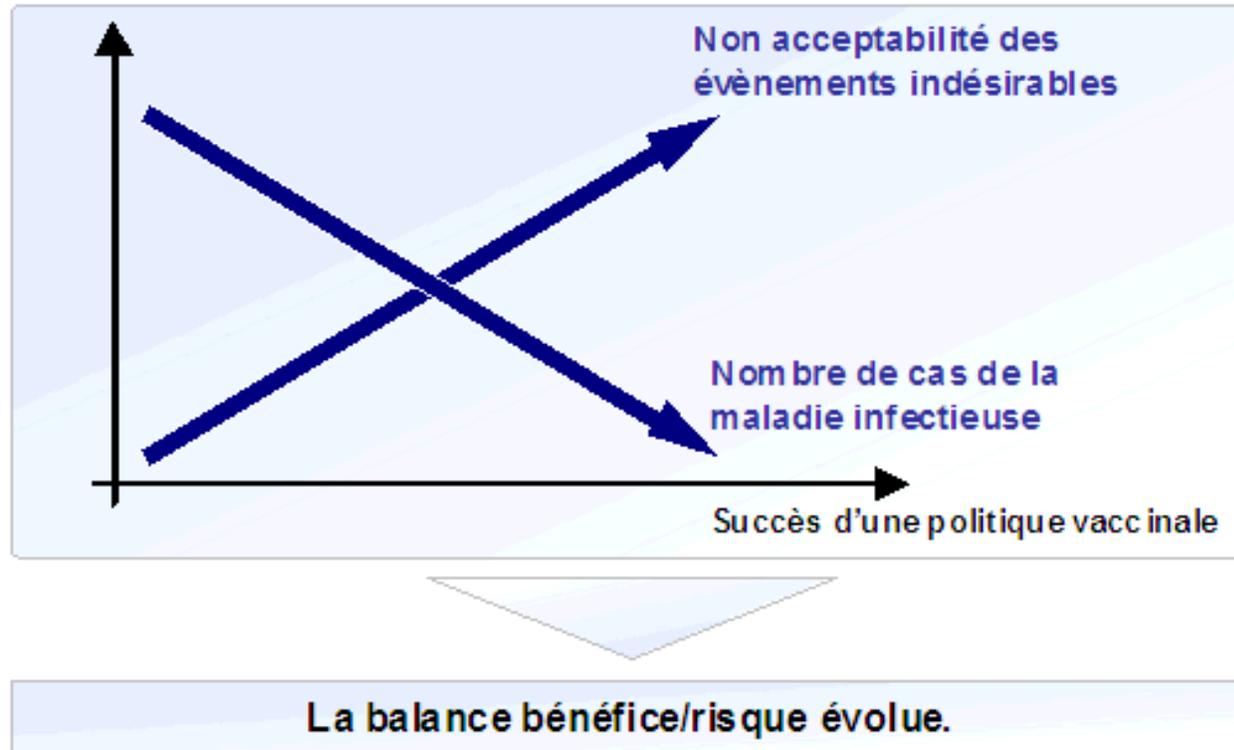
- **Refuser de répondre à la question « croyez-vous que.... »**
  - Nous ne croyons pas, nous savons ou nous ne savons pas, nous raisonnons sur des données scientifiques, fondées sur des preuves
- **Savoir répondre aux questions**
- **L'affectif est très important** et peut être pertinent:
  - moi-même j'ai déjà reçu ce vaccin, mes enfants....protéger votre entourage fragile....
  - Vous faites confiance à votre médecin pour tout le reste, alors faite lui confiance sur la vaccination également....

# la balance bénéfique/risque pour les vaccins

La perception de la balance bénéfique/risque pour les vaccins est plus faible que pour un traitement curatif.

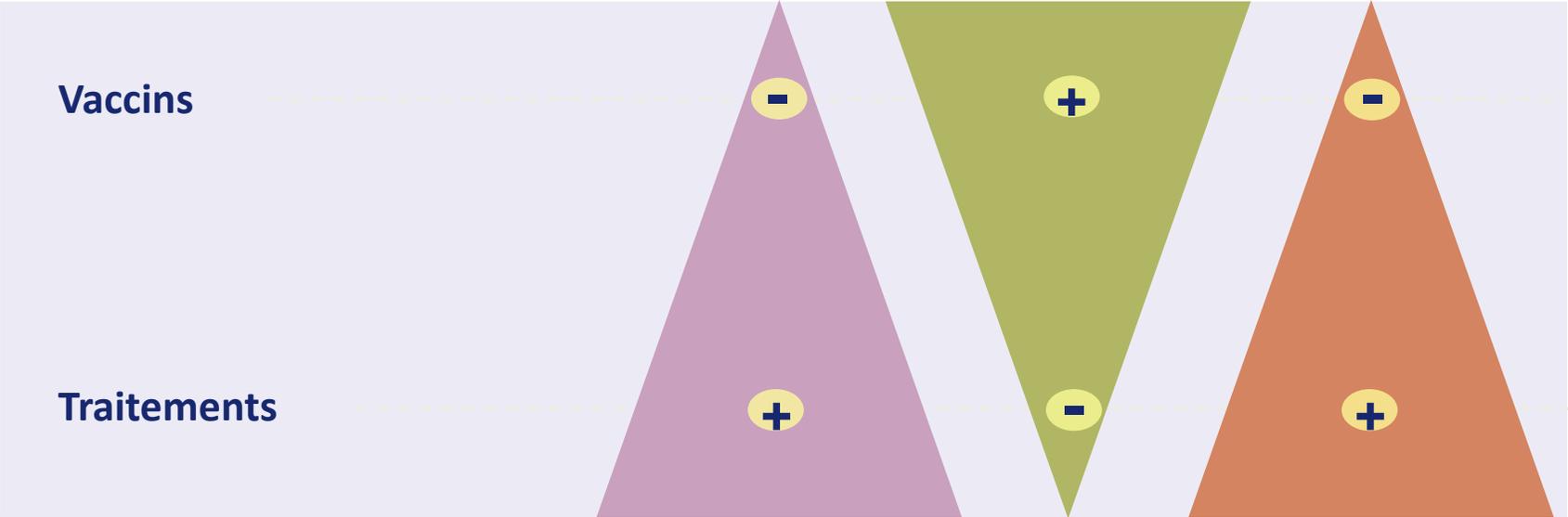
	Vaccin Préventif	Traitement Curatif
<b>Indications</b>	Individuel et collectif	Individuel >> collectif
<b>Avantages</b>	Invisible (sujet sain)	Visible (éprouvé par le malade)
<b>Sujets</b>	En bonne santé → pas de demande	Malade / patient → demande
<b>Effets indésirables</b>	Visibles	Peu visibles
<b>Perception du ratio bénéfice / risque</b>	Bas	Elevé

les bénéfices d'un vaccin sont invisibles dans la plupart des cas, puisque du fait de la vaccination le sujet ne contractera pas la maladie ou évitera ses complications. Par conséquent, un potentiel effet secondaire est le seul effet visible de la vaccination



La balance bénéfique/risque est par ailleurs un processus dynamique dans le temps : la non-acceptabilité des événements indésirables est inversement proportionnelle au succès d'une politique vaccinale. Plus la fréquence d'une maladie infectieuse (et de ses complications) décroît, plus les événements indésirables liés ou non à la vaccination sont remarqués et décriés. En effet, quand la maladie est souvent devenue virtuelle et oubliée du public, les effets indésirables restent les seuls effets visibles

Taille de la population traitée



Vaccins

Traitements

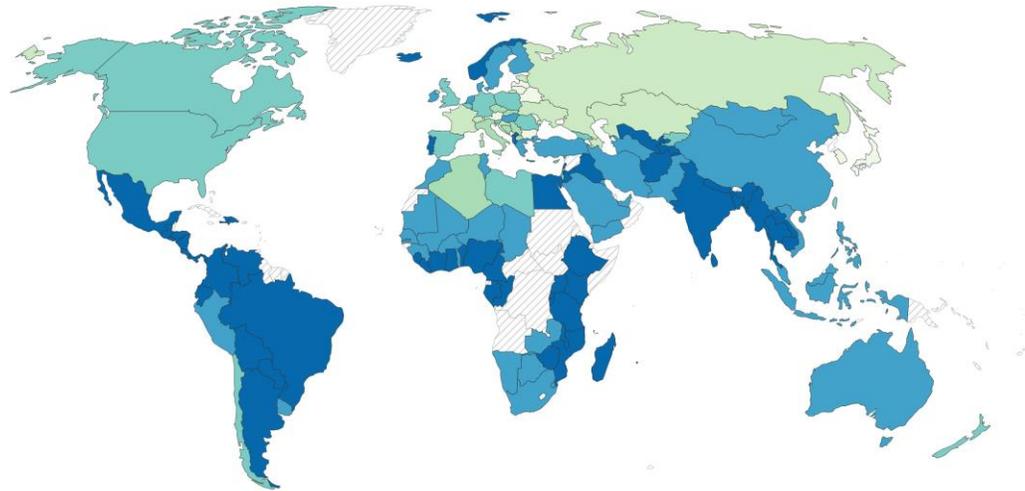
Perception immédiate du bénéfice

Acceptation des effets indésirables

# Des disparités à travers le monde

## Share that agrees that vaccines are important for children to have, 2019

The share of people who responded that they "strongly agree" or "somewhat agree" with the statement 'Vaccines are important for children to have'.

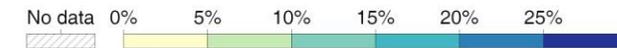
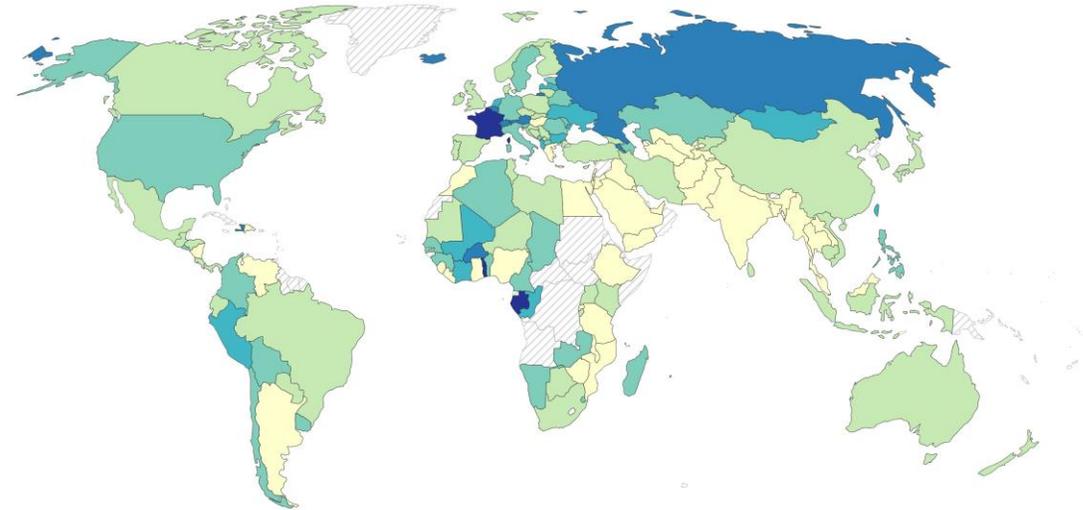


Source: Wellcome Global Monitor (2019)

OurWorldInData.org/vaccination • CC BY

## Share that disagrees that vaccines are safe, 2019

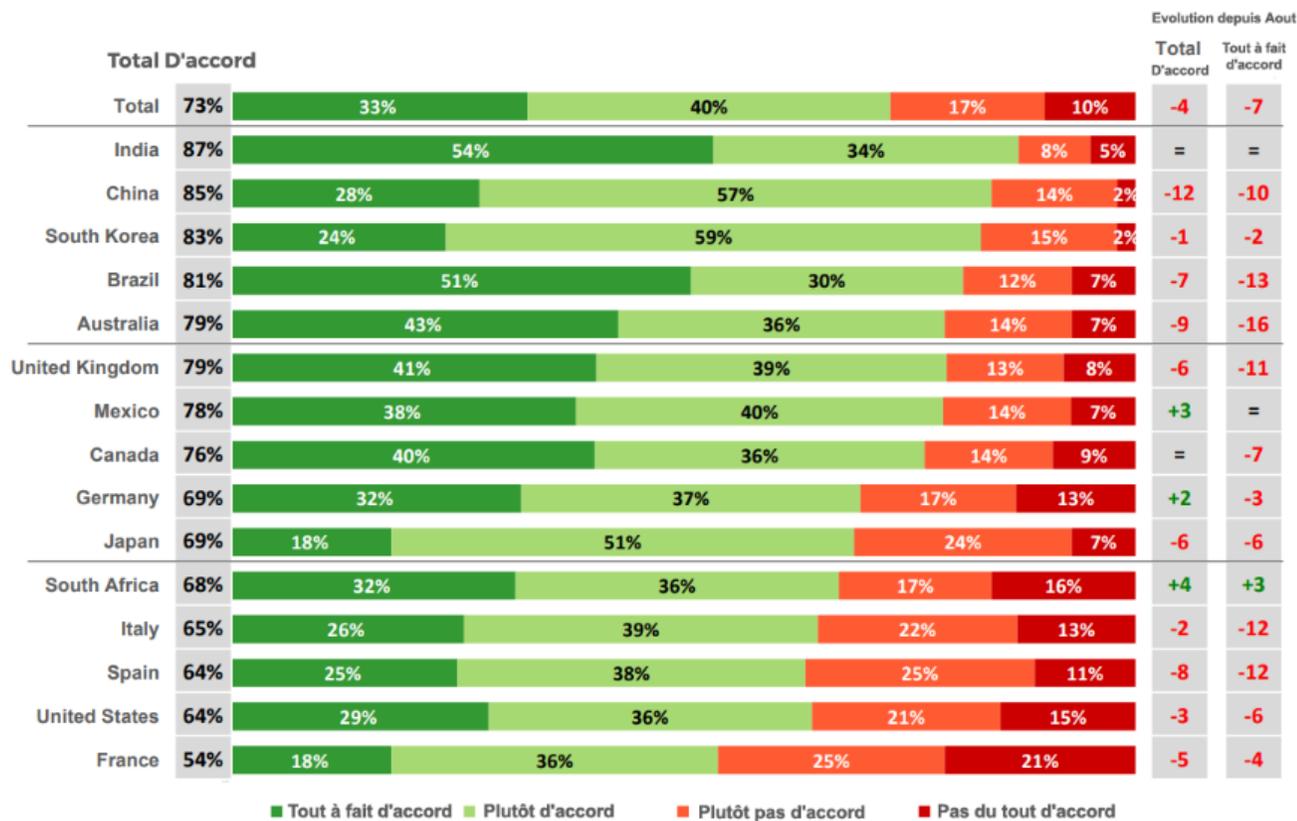
The share of respondents who responded "strongly disagree" or "somewhat disagree" to the statement 'Vaccines are safe.'



Source: Wellcome Global Monitor (2019)

OurWorldInData.org/vaccination • CC BY

# Octobre 2020: si un vaccin contre la Covid-19 est disponible, je voudrais me faire vacciner



Si un vaccin contre la COVID-19 est disponible, je voudrais me faire vacciner  
 Etude "Global attitudes on a COVID-19 vaccine" - Ipsos - octobre 2020.



# Où trouver les bonnes informations?



# Sources internet

<http://vaccination-info-service.fr/>

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/immunisation/Pages/Communication-toolkit.aspx>

<http://www.who.int/features/qa/84/fr/>

<http://www.aap.org>

<http://www.sfpediatric.com>

<https://www.mesvaccins.net/>

<http://www.infovac.fr/>

[http://www.afpa.org/index.php  
option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=124&Itemid=424](http://www.afpa.org/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=124&Itemid=424)

[www.lepharmacien.fr/dossiers/les-vaccins](http://www.lepharmacien.fr/dossiers/les-vaccins)