

UNIVERSITE MOHAMMED V-SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 91

VACCINS ET VACCINATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

MAMOUDOU HAMA Rachida

Née le 23 Janvier 1989 à Zinder (NIGER)

Pour l' Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Vaccins-Vaccination-Recherche vaccinale

JURY

Mr. Pr. ZOUHDI MIMOUN

Professeur de microbiologie

Mme. Pr. CHADLI MARIAMA

Professeur agrégé de microbiologie

Mr. Pr. SEKHSOHK YESSINE

Professeur de microbiologie

Mme. Pr. EL HAMZAOUI SAKINA

Professeur de microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

}
}

JUGES

17 JUIN 2013



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

- | | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| Pr. LAHBABI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-------------------------------|----------------|
| Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |

Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria

Gastro-Entérologie

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Cardiologie

Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUHA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie

Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Hématologie
Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Neurologie

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

Pr. MAHASSINI Najat

Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pédiatrie

Pr. NASSIH Mohamed*

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-

Faciale

Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neurochirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Saïd	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neurochirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Faciale
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed

Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo
faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie

Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nouridine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésie réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé

Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire

Ophtalmologie

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES : **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie

Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI

Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique

Pr. RAISSOUNI Maha*

Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Dédicaces



Je dédie ce travail

A ma famille

A ma très chère mère Mme Haoua ABDOULAYE,

Pour m'avoir donné la vie, pour tes innombrables sacrifices, ton amour et tes prières, je te dédie ce travail. Qu'ALLAH t'accorde le firdaws !

A mon cher père Mr Mamoudou HAMA,

Pour l'éducation et les valeurs que tu m'as inculqué, ton amour et tes prières, je te dédie ce travail. Que le paradis soit ta dernière demeure !

A mon cher époux Mr MAHAMAN RABIOU MIKO Laouali,

Pour cette merveilleuse vie à tes cotés, cet amour sans bornes, ton soutien sans faille, je te dédie ce travail. Qu'ALLAH nous réunisse dans le firdaws !

A mon grand-frère Mr MAMOUDO HAMA Nassirou pour tout le soutien inestimable et le réconfort. Merci !

A tous mes frères et sœurs, Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez accordé tout au long de mon séjour au Maroc !

A ma fille, LAOUALI MIKO soukaina , pour tout le bonheur que tu me procures. Qu'ALLAH te préserve !

A tous mes oncles et tantes,

Merci pour votre soutien, je vous en suis très reconnaissante !

A tous mes beaux-parents,

Trouvé ici l'expression de ma profonde gratitude !

A tous mes cousins et cousines,

Merci pour tout !

A tous mes amis

*ABDOU DAOUDOU Bassira; OUSMANE TOURE Hadiza ;
ABDOU Aissatou ;BEN MOUSSA Habiba-Noura ;
ABDOURAHMANE Youmna ; DJIBO Rainatou ; DIOP Mariama ;
BOUBOU Soukaina ;YACOUBA ISSAKA Ramatou ; GOITA Adam ;
SOULEYMOUNKAILA Hadjaratou ;SAMI SAMBA
Salamatou ;BOUBE Hadjara ;BAKALMALE Nana-hadiza ;SADOU
MAMADOU Amina ;A toute la famille SEFI ainsi que la 24^{ème}
promotion pharmacie, en souvenir d'agréables moments passés ensemble,
et en témoignage de notre amitié.*

*A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce
travail*

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :

*Je remercie ALLAH le Tout
Miséricordieux le Très Miséricordieux,
Seigneur de l'univers*

A Notre Maître et Président du jury

Mr. Pr. ZOUHDI MIMOUN

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse considération.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme. Pr. CHADLI MARIAMA

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez témoignée en m'attribuant ce sujet de thèse, pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce travail.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Merci !

A Notre Maître et Juge de thèse

Mr. Pr. SEKH-SOKH YASSINE

C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.

Merci pour la simplicité dont vous avez témoigné en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.

Merci !

A Notre Maître et Juge de thèse

Mme. Pr. EL HAMZAOUI SAKINA

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été touchés. C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre Jury pour juger notre travail.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de mon respect.

Merci !

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AAV : virus adéno-associés

ADN : acide désoxyribo-nucléique

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments

Afssaps : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

AgHBS : Antigène de surface de l'hépatite B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits

ARN : acide ribo-nucléique

BCG : bacille de Calmette et Guérin

BCR : B Cell Receptor

C4A : fraction 4A du complément

CD : classe de différenciation

CDC : Center Disease Control and Prevention

CHO: chinese ovary Cell

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CPA: cellule présentatrice d'antigène

CSP : circum sporozoïte protein

DTC Polio Hib : diphtérie tétanos coqueluche poliomyélite Haemophilus Influenzae b

E. Coli : *Escherichia coli*

EMEA : Agence Européenne du Médicament

EPA : exoprotéine de *Pseudomonas aeruginosa*

ESAT-6 : early secreted antigen

FDA : Food and Drug Administration

GLURP: Glutamate- rich protein

GR1+: Marqueur granulocytaire 1

HA: hémagglutinine

HBHA : heparin-binding haemagglutinin

HPV : *Human papillomavirus*

IDR : intradermoréaction

IFN-g : interféron Gamma

Ig : immunoglobuline

IHA : réaction d'inhibition de l'hémagglutination

IL : interleukine

IR : immune Response

IS : immune Suppressor

LPS : lipopolysaccharide

LT : lymphocyte T

L Th: lymphocyte T helper

M2 : matrix 2

MSP : merozoïte surface proteins

Mtb : *Mycobacterium tuberculosis*

MVA: modified vaccinia ankara

NK : natural killer

Np: nucléoprotéine

PEV: programme élargi de vaccination

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

Pfs25 : protéine de surface de l'ookinète

Ppav : poliomyélite paralytique associée au vaccin

RESA: ring-stage infected erythrocyte surface antigen

RIA: radio-immunoanalyse

RV: Rotavirus

RRV-TV: Vaccin contre les diarrhées à rotavirus

SERA : serine repeat antigen

S.typhi : *Salmonella typhi*

TCR: T Cell Receptor

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

VIS: virus de l'immunodéficience simienne

VLP : Virus like particle

VPI : Vaccin Polo Inactivé

VPO : Vaccin Polio Oral

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1. Principe des stratégies vaccinales d'aujourd'hui et de demain

Figure 2. Schéma simplifié des moyens de défense immunitaire.

Figure 3. Valeurs IgG, IgM et IgA chez le fœtus et l'enfant au cours de la première année de vie.

Figure 4. Réponse humorale à un vaccin inactivé (antigène protéique).

Figure 5. L'antigène vaccinal RTS,S

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : calendrier vaccinal simplifié 2013 selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique(France).

Tableau II : calendrier vaccinal dans les pays en voie de développement.

Tableau III : calendrier vaccinal à l'incorporation du personnel militaire.

Tableau IV : vaccination des voyageurs.

Tableau V : les schémas de vaccination des principaux vaccins.

Tableau VI : Cas de poliomyélite confirmés par régions selon l'OMS.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : l'histoire de la vaccination	3
1. Vaccins et antiquité	4
2. La variole et les premières inoculations délibérées	5
3. L'œuvre de Pasteur	6
4. Les découvertes de la fin du XIXème et début du XXème siècle	6
Chapitre II : Types de vaccins	9
A. Vaccins classiques	10
1. Vaccins vivants atténués	10
2. Vaccins tués ou inactivés	11
3. Vaccins sous-unités	11
B. Vaccins de nouvelles technologies	11
1. Vaccins produits par génie génétique	11
2. Vaccins à ADN	12
3. Vecteurs vivants recombinants	13
4. Pseudo-particules virales ou VLP	13
5. Stratégie combinée : les plasmovLP	14
6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques	15
7. Vaccins cellulaires	15
Chapitre III : Bases immunologiques de la vaccination	19
1. Principe	20
2. Les cellules de la réponse immunologique	20
2.1 Les cellules présentatrices d'antigènes	20
2.1.1 Les cellules dendritiques	21
2.1.2 Les macrophages	21

2.2 Les lymphocytes	22
2.2.1 Les lymphocytes T	22
2.2.2 Les lymphocytes B.....	23
3. La formation des anticorps	26
3.1 La réponse primaire.....	26
3.1.1 La période de latence	26
3.1.2 La période de croissance.....	26
3.1.3 La période de décroissance	27
3.2 La réponse secondaire	27
4. Les caractéristiques de l'hôte	28
4.1 L'âge.....	28
4.2 Les facteurs génétiques	29
4.3 L'immunodéficience	30
4.4 La malnutrition	31
5. Mode d'action des vaccins	32
5.1 Réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés.....	32
5.2 Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants.	33
5.3 Réponses immunitaires induites par les vaccins polysaccharidiques .	34
6. Facteurs intervenants dans la réponse vaccinale immunitaire	34
6.1 La présence ou l'absence des anticorps maternels.....	34
6.2 La nature et la dose de l'antigène administré	34
6.3 L'utilisation ou non d'un adjuvant	35
Chapitre IV : Schémas des vaccinations.....	37
1. Vaccination de l'enfance	38
2. Vaccination des adultes	39
3. Vaccination des professionnels de santé	43
3.1 Les vaccins obligatoires	43
2.2 Les vaccins recommandés.....	44

4. Vaccination recommandées en milieu militaire	45
4. Vaccination du voyageur	48
4.1 En fonction de la situation épidémiologique de la zone visitée	48
4.2 En fonction des conditions et de la durée du séjour	49
Chapitre V : Efficacité des vaccins	55
1. Vérification expérimentale	56
2. Efficacité chez l'homme	56
2.1 Etudes cliniques.....	56
2.2 Autorisation de mise sur le marché.....	57
2.3 Commercialisation et évaluation après mise sur le marché	57
2.3.1 Application des vaccinations	58
2.3.2 Résultats épidémiologiques.....	58
2.3.3 Surveillance des effets indésirables.....	59
3. Un Exemple d'efficacité des vaccinations : la vaccination contre la poliomyélite	59
Chapitre VI : Effets indésirables des vaccins	61
1. Les effets indésirables liés à l'antigène	62
1.1 Cas des vaccins vivants atténués	62
1.1.1 Le risque de réversion de la souche vaccinale (Vaccin Polio Oral [VPO]).....	62
1.1.2 Le vaccin anti rougeoleux : éruption et / ou conjonctivite.....	64
1.1.3 Le vaccin rougeole oreillons rubéole (ROR) et thrombocytopénie.....	64
1.1.5 Le vaccin rotavirus (Rotashield®) et effet indésirable de mécanisme inexplicé	64
1.2 Cas des vaccins inactivés.....	65
1.2.1 Le rôle de l'inactivation de l'antigène (Vaccin Polio Inactivé [VPI]) ...	65
1.2.2 Le rôle de la purification de l'antigène : vaccin coquelucheux	66
1.2.3 Le syndrome de Guillain et Barré : Vaccin grippal.....	66

2. Les effets indésirables dus aux composants autres que l'antigène	66
2.1 La réaction inflammatoire	67
2.2 Les réactions allergiques.....	68
2.3 Le rôle du « terrain »	70
Chapitre VII : Les nouveaux vaccins	73
1. Vaccins contre l'hépatite B	74
1.1 Nouveaux vaccins contre l'hépatite B.....	74
1.2 Efficacité de la vaccination contre l'hépatite B.....	76
2. Vaccination contre les maladies entériques.....	78
2.1 Vaccins contre la fièvre typhoïde.....	78
2.2 Vaccins contre les infections à rotavirus(RV).....	79
3. Vaccination contre le <i>Human papillomavirus(HPV)</i>	81
Chapitre VIII : Où va la recherche ?	83
1. Vaccins contre la grippe	84
2. Nouveaux vaccins contre la tuberculose	86
2.1 Les nouveaux vaccins vivants	87
2.2 Les nouveaux vaccins acellulaires.....	89
3. Vaccin contre le paludisme	91
4. Vaccins contre le sida.....	96
Conclusion	101

Introduction

Deux cent ans après la découverte du vaccin antivariolique, la vaccination reste un pilier de la médecine préventive. C'est un sujet d'actualité dans la lutte contre de nombreuses maladies. Partie d'une observation empirique d'immunité croisée entre deux maladies : la vaccine et la variole, la vaccination est devenue une science à part entière débutant par l'isolement de l'agent pathogène, sa culture, son atténuation ou son inactivation pour fabriquer un vaccin [1].

Elle se définit comme un procédé consistant à introduire un agent extérieur appelé vaccin dans un organisme vivant dans le but de faire apparaître une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse.

Elle a fait reculer de nombreuses maladies, permis l'éradication de la variole par exemple, diminuer la mortalité et augmenter l'espérance de vie au niveau de la population générale.

Récemment, de nombreuses recherches ont permis de mettre sur le marché de nouveaux vaccins ou d'améliorer certains vaccins déjà existants pour renforcer la lutte contre des maladies souvent graves comme les cancers (vaccins contre le virus de l'hépatite B, vaccin contre le papillomavirus humain).

Pour les vaccins nouvellement introduits, il existe un système de vaccinovigilance pour la surveillance des effets indésirables et aussi plusieurs études pour vérifier l'impact de ces vaccins contre les maladies cibles [2,3].

La recherche médicale sur les vaccins continue sur de nombreux axes. Ainsi cette recherche se consacre non seulement au développement de nouveaux types de vaccins dans le but d'améliorer l'efficacité et d'atténuer

les effets indésirables mais aussi à rechercher des vaccins capables de lutter contre des maladies devenues des fléaux mondiaux faute d'agents anti-infectieux efficaces disponibles.

L'actualité des recherches vaccinales se focalise surtout sur des maladies jusque-là incurables et / ou à mortalité encore très élevée malgré l'existence de traitements adéquats. C'est le cas de maladies comme le paludisme, une maladie parasitaire à mortalité très élevée surtout dans les pays en voie de développement ou encore le sida avec ses milliers de décès surtout dans la catégorie des jeunes, ces bras valides dont les pays ont besoin dans leur marche sur la voie du développement.

L'objectif de ce modeste travail est d'évoquer l'existant en matière de vaccins et vaccination en faisant ressortir les types de vaccins et les bases immunologiques de la vaccination. Mais, surtout l'impact des vaccins apparus récemment et les recherches en cours concernant quelques vaccins, très attendus car leur bénéfice sera très important pour l'humanité.

Chapitre I : l'histoire de la vaccination

C'est à Edward Jenner que l'on doit en 1796, la première tentative de vaccination systématique contre la variole. Mais tout en ayant découvert et appliqué, pour la première fois, la plus profitable des réactions croisées, il était loin de soupçonner les finesses de l'immunologie fondamentale.

Il a fallu, en réalité, attendre Pasteur, un siècle plus tard, pour pouvoir aborder et comprendre le problème de la vaccination. Le génie de Pasteur est d'avoir démontré, non seulement l'origine des maladies infectieuses, mais d'avoir dans le même temps prouvé que l'on pouvait se protéger contre elles, par l'injection de germes atténués, déterminant une maladie bénigne inapparente, laissant une immunité active solide et durable [1,4,5].

1. Vaccins et antiquité

Les anciens avaient déjà constaté que certaines maladies graves ne pouvaient se contracter à deux reprises. Thucydide constate à propos de la terrible épidémie de « peste » qui ravagea Athènes en 430 avant Jésus christ (probablement une épidémie de rickettsiose) : « ceux qui en avaient réchappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois qui fut mortelle [1]. Ils s'attachaient même plus ou moins à l'espoir frivole qu'à l'avenir non plus, une autre maladie ne pourrait davantage arriver à les terrasser ». Ceci était expliqué soit par l'accoutumance à un poison venu de l'extérieur, soit par épuisement d'une matière interne à l'organisme innée et potentiellement nuisible.

Dans différentes civilisations, le constat empirique de la protection conférée à des individus par des maladies aiguës ainsi que la mithridatisation (phénomène biologique d'accoutumance par ingestion de doses progressivement croissantes de poison) ont poussé les hommes à vouloir imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies.

2. La variole et les premières inoculations délibérées

Dès le Vème siècle, la variole est mentionnée dans les textes médicaux chinois et il semble que l'inoculation était déjà pratiquée. Mais c'est à partir du XIème siècle que l'on retrouve la description de la pratique de la variolisation. Elle consistait alors à placer dans les narines d'un sujet sain le pus ou les squames broyées d'un sujet malade ou encore à faire porter à un enfant sain, les habits d'un enfant malade.

A partir du XVIème siècle, la variolisation fut pratiquée en Inde, dans l'empire ottoman, en Europe occidentale, en Angleterre et en France. En 1774, Benjamin Jesty, un éleveur qui avait déjà contracté une vaccine transmise par son troupeau atteint de variole bovine inocula de la vaccine à sa femme et à ses enfants pour les protéger d'une épidémie de variole.

Mais c'est surtout le travail de Jenner qui peut être considéré comme la première approche de contrôle d'une maladie infectieuse par inoculation délibérée car ayant situé ses recherches dans une perspective clinique et épidémiologique [1,4,5].

En effet, le 14 mai 1796, il inocula dans la peau d'un jeune paysan de huit ans du pus de vache souffrant de la variole bovine et un mois plus tard il vérifie que le sujet est immunisé en lui inoculant cette fois ci du pus humain. Deux traités furent publiés sur la base des observations de Jenner : *An Inquiry into the causes and effect of the variolae vaccinae et Further observations on the variolae vaccinae*. Mais en 1810, il conclut que l'immunité conférée ne durait pas toute la vie sans identifier la raison. Les concepts de virulence, d'atténuation et de revaccination voyaient le jour.

3. L'œuvre de Pasteur

La problématique de la vaccination fut comprise près d'un siècle après l'œuvre de Jenner, grâce à Pasteur. Il est celui qui a découvert l'origine des maladies infectieuses et prouvé qu'il était possible de se protéger contre elles par l'injection de germes atténués, provoquant une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable [1].

C'est à la fin des années 1870 que Pasteur travailla sur l'atténuation du virus du choléra du poulet et développa l'idée d'une vaccination nécessitant non pas le passage de l'agent infectieux directement de personne à personne, mais de façon artificielle, utilisant une méthode plus sûre et moins susceptible de transmettre d'autres maladies.

Pasteur réalisa le premier traitement de la rage en post-exposition en 1885 avec son vaccin antirabique. C'est le 4 juillet 1885, qu'il fit injecter au jeune Joseph Meister, un vaccin cultivé sur moelle de lapin ayant déjà prouvé son efficacité chez le chien, à la demande de sa mère, celui-ci ayant été sévèrement mordu par un chien. Les inoculations sont poursuivies pendant dix jours, avec succès. Le second vacciné, Jean Baptiste Jupille, berger de 14ans de Villers Farlay (Jura), sera sauvé après un traitement entrepris le 20 octobre 1885. Les vaccins antirabiques ont été considérablement améliorés depuis Pasteur, ils sont maintenant préparés sur souriceaux nouveau-nés ou, à un coût plus important, sur cellules Véro, et beaucoup mieux tolérés.

4. Les découvertes de la fin du XIXème et début du XXème siècle

En 1884, Robert Koch découvre le vibrion cholérique et Jaime Ferrand en Espagne puis Waldemar Haffkine en France en 1892 tentent d'immuniser

les sujets par des bacilles vivants, mais sans preuve tangible de l'efficacité réelle des vaccins mis au point.

Dès 1896, Almroth Wright met au point en Angleterre, un vaccin tué antityphoïdique qu'il expérimente sur 4000 volontaires de l'armée des Indes avec des résultats encourageants. La même année, Wilhelm Kolle en Allemagne met au point un vaccin contre le choléra tué par la chaleur, et Haffkine en Inde, un vaccin contre la peste.

En 1897, Ehrlich développe sa théorie sur l'existence de récepteurs immunitaires, contribution majeure dans la compréhension des interactions entre toxines et antitoxines. A la fin du XIXème siècle, on disposait de deux vaccins antiviraux, tous vivants : le vaccin antirabique et le vaccin antivariolique et de trois vaccins bactériens tués : typhoïde, choléra et peste.

En décembre 1908, Albert Calmette et Camille Guérin décrivaient à l'académie des sciences une nouvelle souche de *Mycobacterium bovis* isolé du lait d'une génisse atteinte de mastite tuberculeuse. La souche fut modifiée par 39 passages successifs sur milieu de culture (pomme de terre biliée), il en résulta une atténuation de virulence sans perte des propriétés antigéniques : c'était la naissance du BCG. Après 230 passages sur pomme de terre biliée en 13 ans de recherche, la souche ne redevint jamais virulente. Après des tests chez plusieurs espèces animales, la première utilisation sur l'homme intervient en 1921. L'effet protecteur du BCG fut démontré plus scientifiquement entre 1921 et 1926, car 50000 enfants vivants au contact de tuberculeux furent vaccinés et leur taux de mortalité diminua à 1,8% en comparaison des 25-32,6% observés chez les non vaccinés [1].

En 1915, Fernand Widal propose l'emploi d'une vaccination triple associant au bacille de la typhoïde les bacilles paratyphoidiques A et B.

En 1923, le danois Thorvald Madsen rapporte les premiers résultats de la vaccination anticoquelucheuse et la même année, Alexander Glenny et Barbara Hopkins démontrèrent qu'on pouvait transformer la toxine diphtérique en anatoxine grâce au formol.

A partir de 1933, la mise au point de techniques de culture de virus sur œuf de poulet embryonné permet de stopper l'utilisation d'animaux de laboratoire à cet usage, et ces techniques se sont révélées les plus sûres, mais aussi les plus économiques jusqu'à l'avènement des cultures cellulaires.

Chapitre II : Types de vaccins

Depuis l'apparition de la vaccination, plusieurs types de vaccins ont vu le jour, on a utilisé, durant des décennies, des agents infectieux entiers vivants (atténués de manière empirique) ou tués : ce sont les vaccins dits classiques. Dans l'optique de la recherche vaccinale contre certaines pandémies et des maladies comme le cancer, d'autres types de vaccins sont apparus / en cours de recherche : ce sont les vaccins des nouvelles technologies. Les technologies, les plus avancées et/ou prometteuses, permettant le développement de nouveaux vaccins, sont ^[3,6] : la conjugaison, les protéines recombinantes, les peptides synthétiques, les vecteurs viraux, les vaccins à l'ADN et les adjuvants.

A. Vaccins classiques

1. Vaccins vivants atténués

Ce sont les premiers types de vaccins produits. De nos jours, ils sont utilisés pour prévenir de nombreuses maladies comme la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus. Ils sont constitués de souches de virus ou de bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène, mais qui restent capables de se développer dans l'organisme ^[2,7].

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du micro-organisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables (de température, d'espèce cellulaire) ou par voie chimique. Dans la plupart des cas, ces vaccins sont dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins antibactériens atténués s'est révélée problématique (souches atténuées difficilement obtenues). Ces vaccins, induisent une véritable infection sans manifestation pathologique, génèrent une réponse immunitaire complète et efficace (cellulaire et humorale) et une protection durable, et ce le plus souvent après une seule injection.

2. Vaccins tués ou inactivés

C'est une autre méthode « classique » de vaccination, elle consiste à inoculer des micro-organismes entiers inactivés (tués). Ces vaccins sont exemptés de tout problème d'innocuité (sauf liée à des réactions immunologiques inadaptées) et restent de bons immunogènes capables d'induire une réponse humorale satisfaisante et protectrice [2,7]. D'autres types de vaccins inactivés sont établis, à partir d'anatoxines correspondant à des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou à la chaleur.

3. Vaccins sous-unités

Ce sont des vaccins acellulaires composés d'un nombre restreint d'antigènes isolés et purifiés à partir des constituants de surface des micro-organismes (polysaccharidiques ou protéiques) et qui constituent les cibles des anticorps [4,6,7]. Les fractions polysaccharidiques sont membranaires ou capsulaires et se sont révélées très immunogènes chez l'adulte bien portant. Néanmoins, ils sont moins efficaces chez les enfants de moins de deux ans. Pour pallier à cela le polysaccharide est couplé à une protéine porteuse rendant le vaccin plus immunogène chez le nourrisson car on assiste à une transformation de l'antigène T-indépendant en antigène T-dépendant.

B. Vaccins de nouvelles technologies

1. Vaccins produits par génie génétique

Les pathogènes qui se cultivent difficilement en laboratoire posent problème pour le développement de vaccins. C'est le cas de plusieurs virus comme HBV, HCV, de bactéries comme *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori* et de parasites comme *Plasmodium falciparum* (parasite du paludisme). Une avancée a donc été la production de protéines recombinantes, issues

d'une technologie du génie génétique. Les gènes exprimant des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire protectrice sont insérés dans un plasmide [2,6]. Celui-là est ensuite introduit dans un vecteur, comme une bactérie (*Escherichia coli*/*E. coli*), une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), des cellules de mammifère en lignée cellulaire (*Chinese Hamster Ovary* cells, cellules Vero, etc.) ou un virus. Ces cellules expriment alors une molécule recombinante ayant conservé ses propriétés antigéniques et immunogènes.

2. Vaccins à ADN

La vaccination génétique ou vaccination par ADN nu est un concept novateur en vaccinologie, né au début des années 90. Il consiste à inoculer directement par injection intramusculaire ou intradermique, le gène codant l'antigène vaccinal est inséré dans un plasmide à ADN qui peut se répliquer dans une bactérie mais pas dans des cellules humaines. Le plasmide à ADN est purifié à partir d'une culture d'*E.coli* ; une fois au niveau des cellules, l'ADN est traduit en une protéine immunogène [2,6,7].

L'utilisation de l'ADN présente de nombreux avantages ; les vecteurs sont non seulement faciles à construire et à produire en grande quantité mais ils sont aussi très stables même à température ambiante ; en conséquence, le stockage, le transport et la distribution sont plus pratiques et moins contraignants. Il est également possible de construire des vecteurs multiples qui contiennent différents gènes codant de multiples antigènes et pouvant élargir alors la valence vaccinale. Ils induisent des réponses immunitaires complètes (humorale et cellulaire). C'est une alternative de choix à l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion vers la virulence des souches vaccinales atténuées, et à ceux des vaccins protéiques recombinants connus pour induire de faibles réponses cellulaires.

3. Vecteurs vivants recombinants

La vaccination par de vecteurs vivants recombinants représente une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN. La particularité réside au niveau de la pénétration du matériel génétique dans la cellule qui s'avère très efficace et non limitante. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou surtout viraux vivants non-réplicatifs [7]. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés (le virus est alors défectif pour la réplication) et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination. Parmi ceux-là, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae sont principalement utilisés. Chaque système de transfert de gènes possède ses avantages et ses limites, portant notamment sur la taille des inserts véhiculés, le tropisme cellulaire du vecteur et son immunogénicité. Parmi les avantages considérables de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable. Leur efficacité est soulignée par leur capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection.

4. Pseudo-particules virales ou VLP

Les VLP (« virus-like particle » en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière, qui rappelle celle des particules virales [7]. Ils représentent des candidats vaccins de choix de par leur assemblage particulière mais, aussi du fait qu'ils sont dépourvus de génome viral, fortement immunogènes et à haut niveau de sécurité. On retrouve déjà ce type de vaccin VLP pour les infections à hépatite B et à papillomavirus

humains (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus. Leur production est systématiquement réalisée par génie génétique et passe par le clonage des gènes codant les protéines structurales puis leurs expressions dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsidie ayant la particularité de s'auto-assembler après expression *in vitro*. La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés découle quant à elle de l'assemblage des protéines de capsidie et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire (de mammifère ou d'insecte).

En raison de Leur forte immunogénicité, les VLP sont utilisées comme des plateformes antigéniques, en implantant dans les protéines structurales des antigènes vaccinaux (épitopes ou polypeptides) hétérologues. Ce greffage antigénique est principalement réalisé par génie génétique, générant une protéine de fusion entre les antigènes et les protéines structurales. Parfois, l'association entre les deux entités est réalisée par couplage chimique.

5. Stratégie combinée : les plasmovLP

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former *in vivo* des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux [7]. Ce type de vaccin réunit les avantages des vaccins ADN et VLP et permet une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en garantissant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites *in situ* par les cellules transfectées. Ce type de vaccin est très utilisé dans les recherches du moment.

6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un grand rôle dans l'induction des réponses immunitaires. Pour cela, ils sont impliqués dans les recherches pour développement vaccinal. Ces cellules assurent La capture et la présentation des antigènes qui sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin.

Il existe de nos jours de nombreuses stratégies cherchant à délivrer spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Le processus consiste à coupler les antigènes soit, à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes qui sont capables de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques.

Plus récemment, il a également été proposé de cibler spécifiquement les cellules présentatrices d'antigènes(CPA) à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques [7]. De manière globale ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses cellulaires. Ces stratégies trouvent leur application en vaccination anti-infectieuse (VIH, malaria) ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

7. Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires sont plus spécifiquement destinés aux immunothérapies anti-tumorales, ils sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses cellulaires. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux [7].L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un

adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. La difficulté d'accès et de purification de ces cellules tumorales ainsi que la découverte d'antigènes communs à un même type de tumeur ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées cellulaires tumorales allogéniques (non-spécifiques) préférentiellement à des cellules spécifiques du patient. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immunostimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation. Ces modifications font de ces cellules tumorales de véritables CPA artificielles capables d'activer efficacement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux.

Alternativement, l'utilisation de cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux est une stratégie plus directe qui permet d'induire efficacement des réponses T spécifiques chez les patients traités. Les antigènes tumoraux peuvent être apportés sous forme de broyat tumoral, de peptides synthétiques spécifiques de la tumeur et pouvant être présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du patient, ou de séquences génétiques (ADN ou ARN) spécifiques des antigènes exprimés ex-vivo dans les cellules dendritiques.

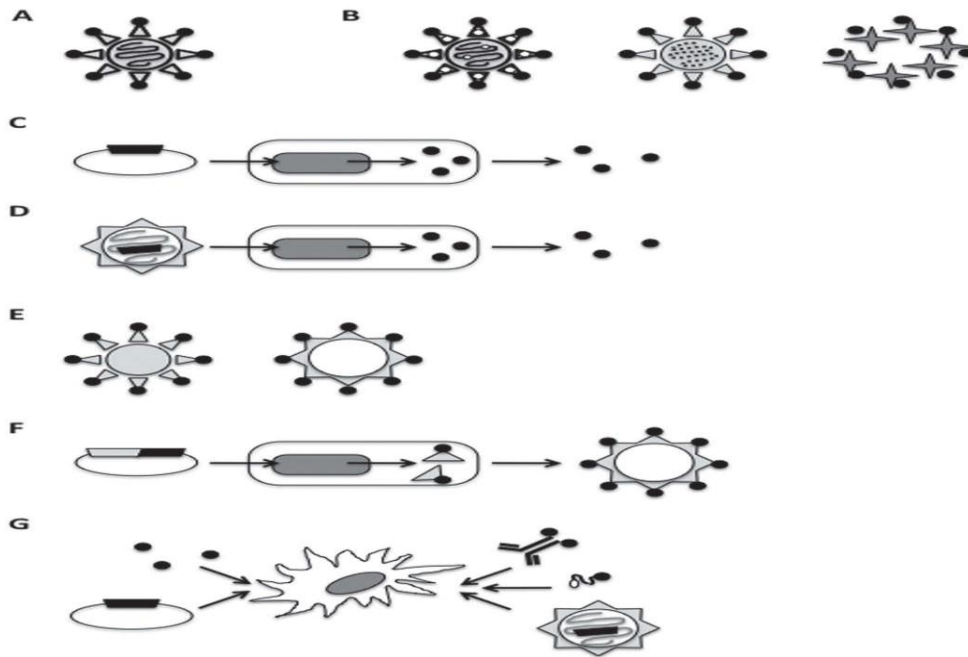


Figure 1 : Principe des stratégies vaccinales d'aujourd'hui et de demain [7].

(A) Virus sauvage. Représentation schématique du virus contre lequel les stratégies vaccinales sont destinées. Les cercles noirs illustrent l'antigène cible. **(B) Vaccins classiques.** Les vaccins vivants atténués (figure gauche) sont des virus apathogènes obtenus à partir des virus sauvages, après mutations (cercles blancs), induites par passage sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables ou par génie génétique. Les vaccins tués (figure du milieu) sont obtenus par traitement chimique ou à la chaleur des virus sauvages. Les vaccins sous-unitaires (figure droite) sont obtenus par purification des antigènes isolés à partir des constituants de surface du virus sauvage ou par production *in vitro* grâce au génie génétique. **(C) Vaccins à ADN.** Les antigènes sont exprimés *in situ* après administration de plasmides d'ADN porteurs des séquences génétiques codant les antigènes vaccinaux. **(D) Vecteurs vivants recombinants.** Les séquences génétiques codant les antigènes vaccinaux sont véhiculées par un vecteur viral recombinant, le plus souvent défectif pour la réplication. **(E) Pseudo-**

particules virales ou VLP. Les VLP homologues (figure gauche) sont formées par assemblage des protéines de structure du virus sauvage. Les particules, de structure comparable à celles du virus sauvage, sont vides de génome viral. Des VLP hétérologues (figure droite) peuvent être générées à partir de protéines structurales de virus hétérologue sur lesquelles sont fusionnés ou greffés les antigènes vaccinaux. **(F) PlasmoVLP.** Les plasmoVLP sont des vaccins ADN optimisés, autorisant la formation de VLP homologues ou hétérologues in situ après expression. **(G) Ciblage des cellules dendritiques.** Différentes stratégies visant à délivrer les antigènes spécifiquement aux cellules dendritiques sont développées. L'apport antigénique peut se faire ex-vivo (figure gauche) par ajout de protéines recombinantes ou par transfection d'un plasmide d'ADN porteur des séquences antigéniques sur une culture de cellules dendritiques qui seront ensuite injectées au patient. Le ciblage des cellules dendritiques peut se faire in vivo (figure droite) au moyen d'anticorps, de protéines bactériennes ou de vecteurs viraux capables de se lier spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules dendritique.

Chapitre III : Bases immunologiques de la vaccination

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux : le procédé consiste à introduire dans l'organisme une substance immunogène dont les caractéristiques structurales sont proches de celles de l'agent infectieux. La vaccination exploite la mémoire immunitaire.

1. Principe

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche deux types de réponses immunitaires [2,8,9] :

- Une réponse immunitaire non spécifique ou innée (immédiate) ;
- et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative (retardée de trois à cinq jours), qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois.

La réponse spécifique repose sur une reconnaissance par le système immunitaire, de la substance antigénique et la sélection d'un certain nombre de cellules immunologiquement compétentes, aptes à organiser cette réponse.

Les types de cellules intervenant dans la réponse immunologique se scindent en deux catégories principales : les cellules présentatrices d'antigène (les cellules dendritiques et les macrophages) et les lymphocytes (B et T).

2. Les cellules de la réponse immunologique

2.1 Les cellules présentatrices d'antigènes

Elles ont pour rôle d'apprêter l'antigène pour qu'il puisse être reconnu par les lymphocytes T [8].

2.1.1 Les cellules dendritiques

Ce sont des cellules d'origine hématopoïétique jouant un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T, représente leur principale fonction d'où leur nom de « cellules présentatrices d'antigène professionnelles » [8]. On distingue les cellules dendritiques immatures et les cellules dendritiques matures.

Les cellules dendritiques immatures sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ces derniers sont ensuite chargés sur le CMH de classe I (peptides endogènes ou exogènes à développement intracellulaire) ou de classe II (peptides exogènes ou endogènes provenant de protéines membranaires ou sécrétées). Cependant, Ces cellules dendritiques immatures n'ont pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.

Quant aux Cellules dendritiques matures, elles stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide. Ces cellules jouent également un rôle dans la réponse innée. Par exemple, elles sont capables d'activer les cellules « Natural killer » (NK) en produisant de l'interleukine-12(IL-12).

2.1.2 Les macrophages

Ils jouent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques. Leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T [8]. Ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T : ils produisent en particulier

certaines cytokines nécessaires à l'initiation de la réponse immune comme l'interleukine 1 (IL-1) qui active les cellules T, tandis que d'autres cytokines modulent la polarisation de la réponse immunitaire, par exemple l'IL-10, l'IL-12. Ils interviennent également comme modérateurs de la coopération entre les lymphocytes T et B. A l'inverse, les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T toujours par l'intermédiaire des cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive. Enfin, les macrophages peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses.

2.2 Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent le composant spécifique cellulaire du système immunitaire. Ils tirent cette spécificité de l'existence de récepteurs spécifiques de l'antigène sur leur surface membranaire. On en distingue deux catégories principales : les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse mais dont la maturation dépend du thymus (lymphocytes T) et les lymphocytes qui se différencient en dehors du thymus, dans la moelle osseuse chez l'homme (lymphocytes B).

Selon de leur durée de vie, il existe deux sous-types de lymphocytes: ceux ayant une courte durée de vie, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits « lymphocytes mémoires » qui jouent un rôle important dans les réponses anamnestiques, lors des rappels.

2.2.1 Les lymphocytes T

Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires principalement les lymphocytes B et interviennent de façon capitale au cours des réponses humorales. La présence d'un certain nombre de marqueurs, dont le récepteur T à l'antigène (ou TCR) sur la surface membranaire des

lymphocytes T leur permet d'agir par contacts cellulaires directs et par la sécrétion de cytokines.

Lors d'un contact avec l'antigène, il se produit une activation des lymphocytes T (via le TCR qui reconnaît le complexe CMH-peptide antigénique), et grâce à l'action de l'IL-2, ils subissent une transformation blastique et se divisent pour donner naissance à des cellules filles, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Les lymphocytes T matures, comportent deux sous-populations essentielles, par l'expression de deux récepteurs exclusifs : CD4 ou CD8.

Schématiquement, les cellules CD4+ dites « auxiliaires » ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en cellules TH1 (T helper de type 1 impliquées dans l'immunité cellulaire) ou TH2 (T helper de type 2 impliqué dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les cellules CD8+ produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. Elles sont composées en grande majorité par les lymphocytes T effecteurs ou cytotoxiques. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les lymphocytes TCD4+ en cellules TC1(T cytotoxique 1) et TC2(T cytoxique 2).

2.2.2 Les lymphocytes B

Ce sont des cellules assurant la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie, atopie), de phagocytose et de cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément, enfin du phénomène d'Arthus(hypersensibilité de type III). Leur récepteur de

reconnaissance pour l'antigène est constitué par une immunoglobuline complète exprimée à la membrane lymphocytaire (BCR).

Au contact de l'antigène, les cellules B quiescentes se différencient en plasmocytes qui sont hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps.

Les lymphocytes B sécrètent et libèrent, selon les cas et en fonction de l'environnement cytokinique les différents types d'immunoglobuline(Ig) : IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Les IgD et IgE ont une concentration plasmatique très faible à l'état normal.

La dualité du système lymphoïde et des réponses immunitaires n'exclut pas des interrelations étroites entre les deux systèmes : c'est la coopération cellulaire T-B, au niveau des zones T-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires.

Une fois activés par l'antigène les lymphocytes T auxiliaires spécifiques vont être attirés par les lymphocytes B qui présentent aussi l'antigène spécifique [8]. Leur interaction déclenche la production de diverses cytokines et l'expression de récepteurs de membranes spécialisés (par exemple, le ligand de CD40) à la surface de la cellule T auxiliaire. C'est l'activation des lymphocytes B, résultant de l'action conjointe des cytokines et des signaux transduits par les récepteurs membranaires spécialisés, qui aboutit à leur prolifération et leur différenciation en cellules productrices d'anticorps (effet Helper).

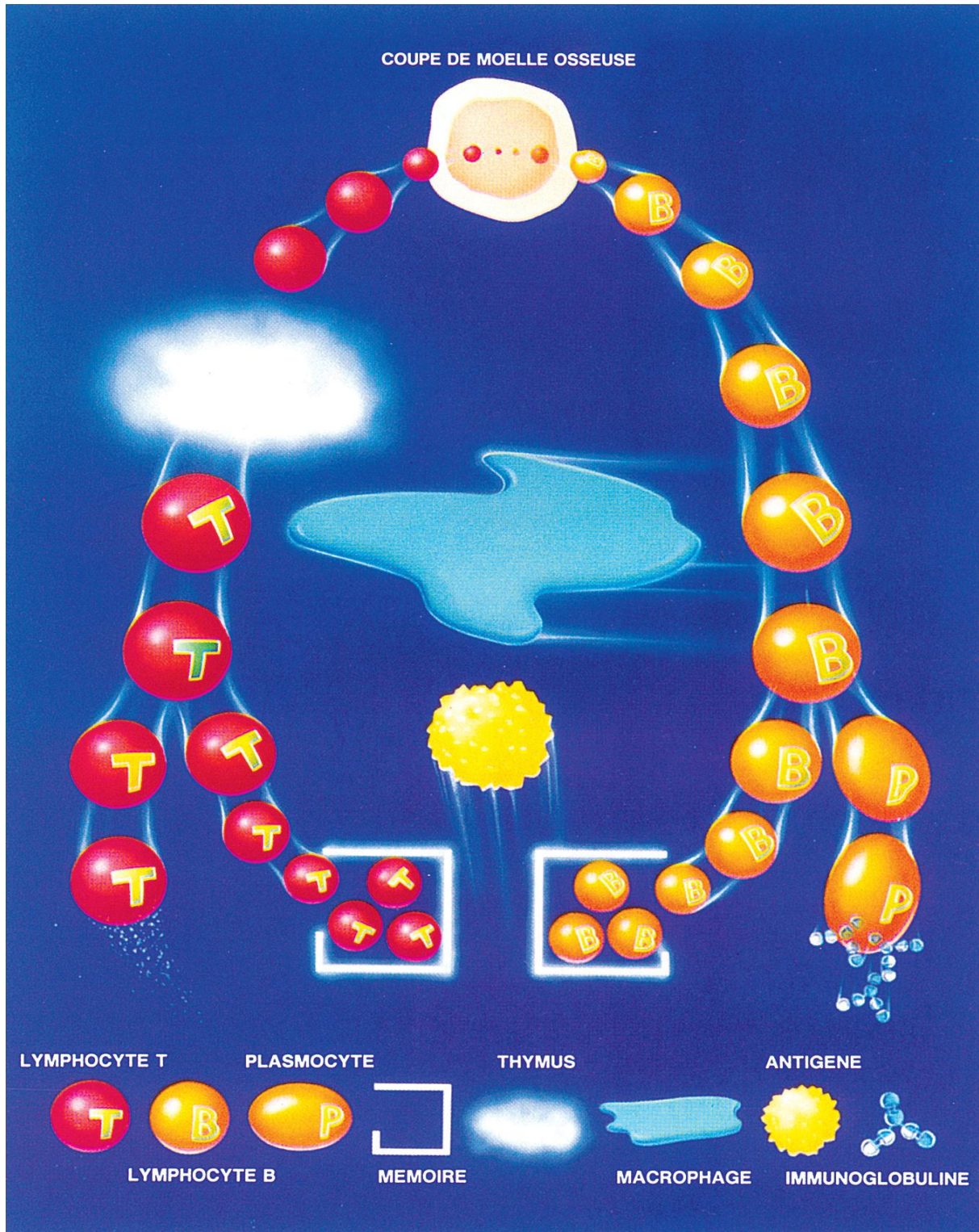


Figure 2 : Schéma simplifié des moyens de défense immunitaire. [8]

3. La formation des anticorps

La première administration d'un vaccin entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'une administration ultérieure du même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense ; on parle alors de réaction anamnesticque due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique.

3.1 La réponse primaire

Elle représente un ensemble de réactions observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections. On distingue trois périodes après une première injection vaccinale ; ce sont : la période de latence, la période de croissance et la période de décroissance [8].

3.1.1 La période de latence

C'est l'intervalle de temps qui s'écoule entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Elle varie entre vingt-quatre heures et deux semaines, et dépend du développement du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.

3.1.2 La période de croissance

Dès la fin de la période de latence, le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. Par exemple, cette période dure environ trois semaines pour l'anatoxine tétanique ou diphtérique et deux semaines pour les vaccins microbiens. En général, on assiste à la production d'anticorps IgM puis celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement

3.1.3 La période de décroissance

Une fois la concentration maximale atteinte, le taux des anticorps décline, d'abord rapidement puis lentement. La durée de la période de décroissance est fonction, à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. On note que les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG.

3.2 La réponse secondaire

Après un délai convenable, la réintroduction de l'antigène déclenche pour les antigènes de nature protéique, une réponse de type secondaire. Cette réponse se caractérise à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG^[8].

Le taux maximum d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase d'augmentation reste exponentielle mais sa croissance est plus rapide, alors que la phase de décroissance est plus prolongée. Néanmoins, une baisse momentanée du taux des anticorps, suivie d'une ré ascension si la deuxième injection intervient avant la disparition des anticorps induits par la première injection est observée car les anticorps présents dans le sérum à un taux encore élevé masquent les antigènes administrés ; d'où une deuxième stimulation antigénique très rapprochée de la première, peut être inefficace du fait de l'élimination de l'antigène par les anticorps sériques, encore présents à une concentration importante. Les anticorps vont persister beaucoup plus longtemps, parfois indéfiniment.

La réponse secondaire est due à la présence d'une population de lymphocytes à mémoire, qui une fois stimulés par la molécule immunogène se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de lymphocytes T et B.

La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes. La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que, comme déjà évoqué, du rythme des stimulations.

4. Les caractéristiques de l'hôte

4.1 L'âge

Chez le nouveau-né, on note la présence d'immunoglobulines essentiellement des IgG d'origine maternelle, constituées surtout par des anticorps antiviraux et antibactériens, ayant ont un rôle protecteur majeur durant les premiers mois de la vie. Ces anticorps disparaissent dans un intervalle de 5 à 9 mois généralement.

L'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps passifs d'origine maternelle, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués : rougeoleux, rubéoleux, ourlien ou contre la varicelle.

À rapprocher des anticorps maternels, les anticorps transmis par le lait maternel, qui ont été rendus responsables de certains échecs de la vaccination poliomyélitique par voie buccale, en fait, seul le colostrum contient une quantité importante d'anticorps.

Cependant les données récentes montrent que l'enfant est apte à s'immuniser très tôt donc il n'y a aucune raison de repousser les vaccinations au-delà de la première année sauf pour les vaccins vivants atténués ^[5,8]. Il est par contre important de déterminer l'âge le plus favorable pour chaque vaccination en tenant compte d'une part de l'épidémiologie des maladies, de la période de la vie où l'enfant y est le plus exposé et, d'autre

part, de la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale.

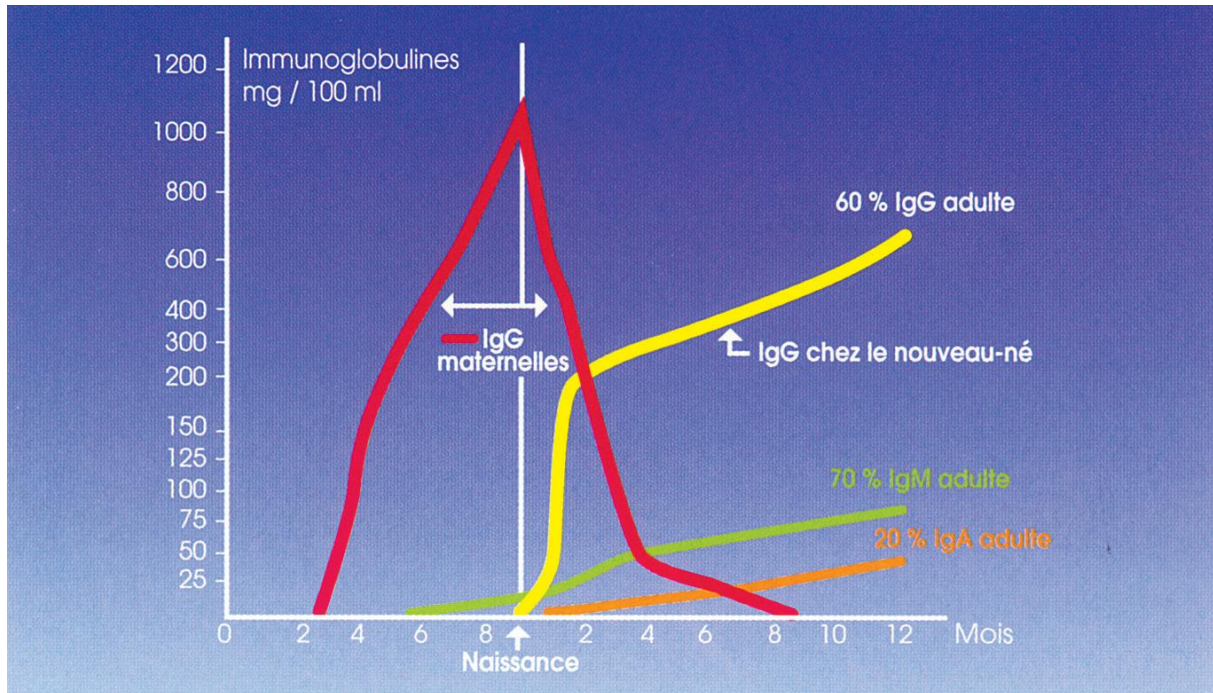


Figure 3 : Valeurs IgG, IgM et IgA chez le fœtus et l'enfant au cours de la première année de vie.[8]

4.2 Les facteurs génétiques

La reconnaissance de l'antigène, le taux de synthèse des anticorps et le type de la réponse immune sont sous contrôle génétique. Ce contrôle s'exerce à deux niveaux [2,8] ; d'une part des gènes interviennent dans la reconnaissance de l'antigène, d'autre part certains gènes contrôlent le niveau de la réponse immunitaire, indépendamment de l'antigène contre lequel ils sont dirigés.

Chez tout individu, un lymphocyte est capable de reconnaître un antigène particulier et seulement celui-ci. Les réponses immunitaires, aussi bien humorales que cellulaires, sont soumises, au double contrôle des cellules T

Helper et des cellules suppressives qui interviennent de façon spécifique de l'antigène qu'elles reconnaissent grâce à des récepteurs de membranes.

A présent, on sait que la réponse spécifique de chaque antigène est sous la dépendance des gènes Ir (Immune response) ou Is (Immune suppressor) situés au niveau du CMH. Les gènes déterminent la capacité d'un individu à répondre à un déterminant antigénique et sont hérités suivant les lois autosomiques dominantes de Mendel.

La réponse à un antigène mais pas à un autre chez un individu dépend de son patrimoine Ir ; aussi tous les individus de même souche seront bons ou mauvais répondeurs à l'ensemble des gènes car le contrôle génétique de ce caractère est multigénique dont un seul serait lié au CMH.

Pour la notion de gène Ir, elle ne s'applique qu'aux réponses vis-à-vis des antigènes simples. Dans le cas d'antigènes forts et multivalents, seule l'administration de faibles doses permet de distinguer les bonnes et les mauvaises réponses commandées par les gènes Ir.

Toujours sur le plan génétique, il existe un autre système polygénique non lié au système majeur d'histocompatibilité qui contrôle la quantité d'immunoglobulines pouvant être produite après stimulation par des antigènes variés [8]. Les sujets sont considérés bons ou mauvais répondeurs sur la base de la quantité d'immunoglobulines produite et non sur la base de la spécificité antigénique de la réponse immunitaire.

4.3 L'immunodéficience

La vaccination des personnes immunodéprimées varie selon la nature du déficit immunitaire et les risques d'exposition aux différents pathogènes. La vaccination par les vaccins vivants est contre indiquée chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), si le déficit

immunitaire est important ($CD4 < 200 \text{ mm}^3$) ; pour les adultes, la vaccination contre l'hépatite B pour les personnes exposées et réceptives est possible, et celle contre les infections invasives à pneumocoques est recommandée. Pour les nourrissons infectés par le VIH, le BCG est contre-indiqué, mais la vaccination triple rougeole rubéole oreillons peut être administrée aux enfants qui n'ont pas de déficit immunitaire grave, compte tenu de l'extrême sévérité de la rougeole chez eux. Les autres vaccins : DTCPolioHib, Hépatite B, le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué et le vaccin antigrippal à partir de 6 mois peuvent être administrés.

4.4 La malnutrition

La malnutrition protéino-calorique provoque une diminution de l'immunité à médiation cellulaire due à une involution thymique et une diminution des lymphocytes des organes lymphoïdes. En revanche, la majorité des études effectuées n'a pas révélé de modifications apparentes de l'immunité humorale^[8].

Pour ces raisons, les enfants atteints de malnutrition peuvent avoir une réponse immunitaire quelque peu diminuée vis-à-vis de vaccins faisant appel à l'immunité cellulaire, tel le BCG par exemple

Certaines études effectuées après vaccinations n'ont pas révélé de diminution apparente de la synthèse des anticorps vis-à-vis des vaccins viraux ou bactériens en dehors de la vaccination anti-marijuana ^[8].

Signalons par ailleurs, qu'en raison du déficit de l'immunité à médiation cellulaire chez les enfants atteints de malnutrition extrême, certains vaccins viraux vivants ainsi que le BCG peuvent être moins bien tolérés.

5. Mode d'action des vaccins

La vaccination met en jeu un processus actif comprenant, d'une part la présence d'anticorps circulants et des lymphocytes effecteurs, immédiatement disponibles lors d'un contage ultérieur et, d'autre part, la mise en place d'un système immunitaire sensibilisé, capable de répondre immédiatement lors d'une agression par un germe sauvage ; c'est la réponse anamnétique.

5.1 Réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés

Dans le cas des vaccins bactériens à germes entiers tués, ils provoquent l'apparition de multiples anticorps. Ces vaccins ont une action adjuvante et augmentent la réponse immunitaire obtenue lors des associations vaccinales. Les vaccins viraux inactivés déterminent une immunité humorale [2,8] avec production d'anticorps circulants facilement titrables par différents tests sérologiques appropriés : séro-neutralisation, réaction d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), radio-immunologie (RIA (radio-immunoanalyse), Elisa), etc... Une immunité cellulaire peut être mise en évidence par les tests d'hypersensibilité retardée.

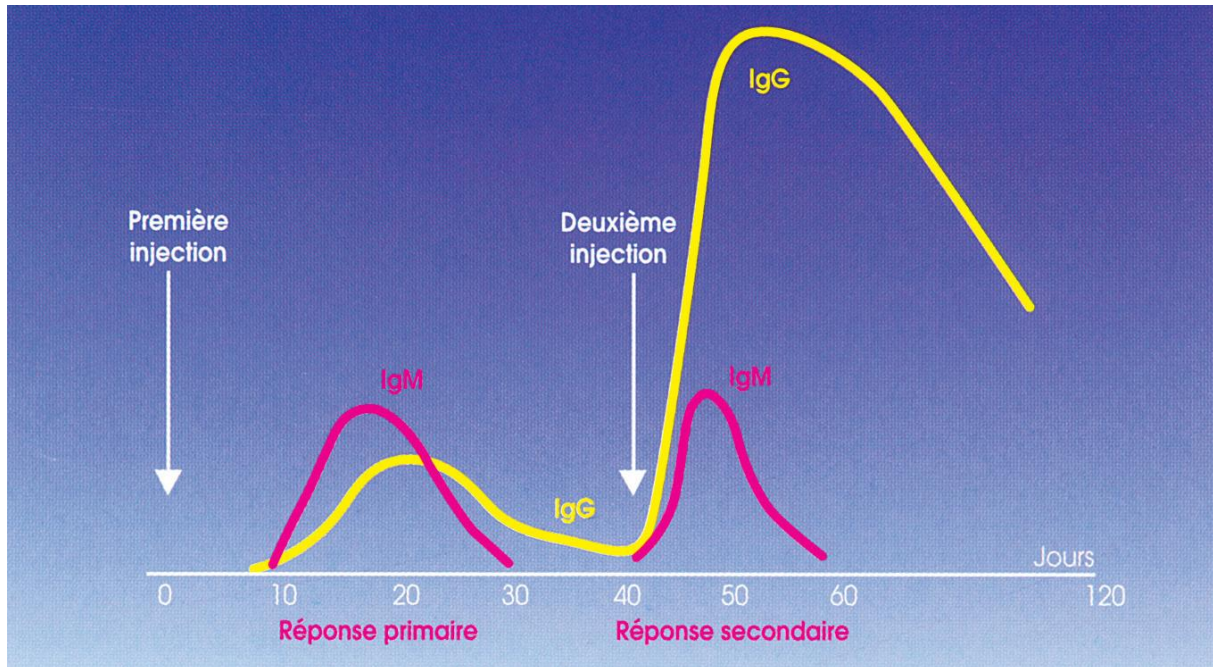


Figure 4 : Réponse humorale à un vaccin inactivé (antigène protéique) [8].

5.2 Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants.

Certains vaccins vivants comme le vaccin antipoliomyélitique oral ou des vaccins administrés par voie nasale, déterminent, en plus de l'immunité humorale, une immunité tissulaire locale [8]. Cette immunité se traduit par une production d'immunoglobulines de type A (IgA), assurant une immunité de grande importance qui empêche ainsi l'implantation du virus au niveau de la porte d'entrée.

Le cas du BCG est particulier, il provoque essentiellement une immunité de type cellulaire sans anticorps circulants titrables. Cet état d'immunité cellulaire s'associe à une hypersensibilité retardée appréciée par l'allergie à la tuberculine.

Les vaccins viraux vivants déterminent le même type d'immunité que les vaccins viraux inactivés précédemment évoqués.

5.3 Réponses immunitaires induites par les vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques méningococciques A + C, pneumococciques polyvalents, typhoïdique Vi et contre l'*Haemophilus influenzae* b, induisent chez l'homme la formation d'anticorps homologues de types capsulaires contenus dans le vaccin. Ces vaccins, sauf le méningocoque A, ne sont efficaces qu'à partir de l'âge de 18 mois du fait de leur thymo-indépendance. Une nouvelle génération de vaccins polysaccharidiques conjugués commercialisés ces dernières années, s'est révélée efficace dès l'âge de deux mois ^[8] : il s'agit du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* b, le vaccin contre le méningocoque C et le vaccin contre le pneumocoque.

6. Facteurs intervenants dans la réponse vaccinale immunitaire

6.1 La présence ou l'absence des anticorps maternels

L'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps d'origine maternels surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

6.2 La nature et la dose de l'antigène administré

La qualité antigénique des vaccins varie selon qu'ils sont constitués de germes ou de virus vivants atténués ou inactivés tués. La structure de l'antigène, notamment sa taille, sa constitution chimique, sa configuration ainsi que son état physique interviennent dans la réponse immune. L'antigène est d'autant plus immunogène que la molécule qui le porte est soit agrégée, soit particulaire (vaccins splittés) ^[5,8].

De même, la dose de l'antigène administrée peut influencer la réponse en anticorps, provoquant un état de tolérance spécifique vis-à-vis de ce même antigène lors d'une injection ultérieure.

Le mode de préparation du vaccin rentre aussi en considération ; il y a en effet deux types de vaccins : ceux où l'antigène vaccinal est à l'état brut et d'autres, où l'antigène vaccinal a été modifié par absorption sur un adjuvant.

6.3 L'utilisation ou non d'un adjuvant

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée ; en plus elle doit être obtenue avec un nombre minimal d'injections pour des raisons pratiques et économiques. Dans certains cas, pour renforcer l'effet immunogène, il faut avoir recours à des moyens particuliers tels les adjuvants que l'on injecte avec l'antigène. Ceux-ci potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène et un plus petit nombre de doses. Ils influencent aussi la qualité de la réponse immune [5,8,10].

Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène. Les seuls utilisés chez l'homme sont les composés d'alumine (l'hydroxyde et le phosphate d'alumine).

Ces composés ne représentant aucun danger pour l'homme, sont parfois suivis de nodules persistants et, dans des cas exceptionnels, d'abcès locaux stériles.

La formation d'un petit granulome est inévitable avec les vaccins adjuvés et doit être considérée comme une condition nécessaire à l'efficacité de la vaccination. Leurs mécanismes d'actions sont multiples : il est actuellement admis que les solutions d'antigènes précipitées par l'adjuvant provoquent le développement d'un granulome local au site d'injection, comportant essentiellement des macrophages. L'antigène, lentement libéré de ce dépôt, donne lieu à une réaction inflammatoire locale secondaire au point d'injection. L'adjuvant peut, par ailleurs, modifier l'immunogénicité de

l'antigène en se fixant passivement sur lui et exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose.

Jordan et Coll. ^[11] ont montré que l'injection chez la souris du seul hydroxyde d'aluminium peut induire la sensibilisation des cellules B et déclenche dans la rate une accumulation de cellules exprimant le marqueur granulocytaire 1(Gr1+) et des marqueurs de la lignée monocyte/macrophage. Ces auteurs ont montré que ces cellules Gr1+ produisent l'interleukine 4, et sont indispensables in vivo pour la sensibilisation et l'expansion des cellules B spécifiques de l'antigène, ainsi que pour la production optimale des anticorps, jouant ainsi un rôle important dans les réponses immunes humorales et l'efficacité des vaccins.

Chapitre IV : Schémas des vaccinations

L'effet bénéfique des vaccinations n'est plus à démontrer. Les derniers rapports de l'OMS mettent en évidence l'éradication mondiale de la variole et très prochainement contre la poliomyélite ; celle-ci a déjà disparu dans les pays où la vaccination a été largement appliquée aussi bien avec le vaccin oral ou inactivé. Par ailleurs, l'incidence des maladies comme la coqueluche, la diphtérie, la rubéole, la rougeole ont nettement diminué sous l'effet de la vaccination.

La gamme des vaccins s'est considérablement élargie et cela pose des problèmes particuliers en matière de qualité de l'immunité conférée par les vaccins, de rythme des injections, d'associations vaccinales, de stratégie des vaccinations, de protection individuelle ou collective et implique l'établissement d'un nouveau calendrier des vaccinations où de nouveaux vaccins seront progressivement inclus. Enfin, il faut repenser les vaccinations et la poursuite de l'immunisation de masse lorsqu'une maladie est complètement éradiquée [9].

Le calendrier des vaccinations est basé sur des considérations concernant à la fois l'épidémiologie des maladies et la réponse immune des sujets vaccinés. Les recommandations finales tiennent compte de ces considérations ainsi que des résultats des essais effectués sur le terrain, démontrant l'efficacité ou l'échec du calendrier établi [9,12,13].

1. Vaccination de l'enfance

Avant d'établir un calendrier de vaccination, il est important de déterminer l'âge le plus favorable pour chaque vaccination, en tenant compte de l'épidémiologie, de la période de la vie où l'enfant est le plus souvent exposé, des risques de la maladie en fonction de l'âge et de la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à répondre à la stimulation vaccinale.

Le calendrier vaccinal de l'enfance s'est progressivement étoffé et modifié ces dernières années. Ainsi, en France, aux vaccinations classiques contre la tuberculose, le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite et la coqueluche se sont ajoutées celles contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la méningite à *Haemophilus influenzae b* et l'hépatite B [12,14].

Dans les pays en voie de développement, l'OMS a mis en place depuis 1974, le programme élargi de vaccination (PEV) [14]. Ce programme est destiné à l'immunisation des enfants de moins de 1 an contre six maladies cibles : la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, la rougeole. Le nombre de contacts nécessaires pour l'immunisation est fixé à trois.

Devant la recrudescence de la fièvre jaune dans les zones d'endémies, de nombreux pays d'Afrique intertropicale ont décidé d'ajouter la vaccination antiamarile au PEV. De nombreux pays souhaitent également ajouter la vaccination contre l'hépatite B au PEV.

2. Vaccination des adultes

Chez l'adulte, le calendrier vaccinal plus léger se complète éventuellement en fonction d'indications particulières liées à des professions, des pathologies ou des situations à risque [14].

✚ Vaccinations contre la Diphtérie, le Tétanos et la poliomyélite

Les rappels contre le tétanos et la poliomyélite demeurent conseillés tous les dix ans ; il est actuellement recommandé de les associer systématiquement à l'anatoxine diphtérique. En France C'est d'autant plus facile que l'on dispose maintenant :

- d'un vaccin triple combinant les vaccins contre le tétanos et la poliomyélite à une anatoxine diphtérique à concentration réduite, moins réactogène.

- d'un vaccin tétravalent associant aux trois valences précédentes un vaccin acellulaire contre la coqueluche qui est conseillé aux jeunes adultes n'ayant pas eu le rappel de coqueluche entre 6 et 13 ans et à l'occasion d'une grossesse : chez le père et les enfants qui ne seraient pas à jour, chez la mère le plus tôt possible après l'accouchement.

Vaccination contre la rubéole

La vaccination contre la rubéole est fortement recommandée sans sérologie préalable, lors des consultations prénuptiales de contraception ou chez des adolescentes ou des jeunes femmes jamais vaccinées

Vaccination contre la grippe

La vaccination contre la grippe reste conseillée, tous les ans, aux sujets en bonne santé âgés de 65 ans et plus.

Dans le PEV, la seule vaccination proposée systématiquement aux adultes est la vaccination de la femme enceinte contre le tétanos.

Tableau I : Calendrier vaccinal simplifié 2013 selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique(France).[15]

Vaccins	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18mois	6 ans	11-13ans	25 ans	45 ans	65 ans	> 65ans
BCG (bacille de Calmette et de Guérin)	X											
DTP (diphtérie, tétanos, poliomyélite)		X	X	X			X	X	X	X	X	X
Coqueluche		X	X	X			X	X	X			
Hib (Haemophilus influenzae b)		X	X	X								
Hépatite B		X	X	X								
Pneumocoque		X	X	X								
Méningocoque C					X							
ROR (rougeole, oreillons, rubéole)					X	X						
HPV (papillomavirus humain)								X 3d1				
Grippe											X	X

3d1 : trois doses

Tableau II : Calendrier vaccinal dans les pays en voie de développement^[14]

	PEV (1 ^{er} schéma)	PEV (2 ^{ème} schéma)	Programme simplifié
Naissance	BCG+VPO	1 ^{er} contact BCG + DTCoq+VPO	
6 semaines	DTCoq+VPO		1 ^{er} contact BCG+DTCoq+VPI
10 semaines	DTCoq+VPO		
14 semaines	DTCoq+VPO	2 ^{ème} contact DTCoq+VPO (avant 9 mois)	
9 mois	Rougeole (+ fièvre jaune)		2 ^{ème} contact DTCoq+VPI après 6mois+rougeole± Fièvre jaune
9 à 30 mois		3 ^{ème} contactDTCoq+VPO+rougeole(± fièvre jaune)	

DTCoq : diphtérie-tétanos-coqueluche

VPO : Vaccin polio oral

VPI : Vaccin polio inactivé

3. Vaccination des professionnels de santé

3.1 Les vaccins obligatoires

Vaccination contre la tuberculose

Une IDR à cinq unités à la tuberculine liquide est obligatoire à l'entrée dans la profession ^[16]. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence. Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche.

Vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite

Il faut procéder à un rappel tous les dix ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (Revaxis®)^[16].

Vaccination contre l'hépatite B

Le schéma de vaccination comporte trois injections respectant un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection.

Les arrêtés du 6 mars 2007 (France) visent à protéger le personnel contre le virus de l'hépatite B, mais également à protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant qui en serait porteur chronique^[16].

Vaccination contre la typhoïde

Une injection puis revaccination tous les trois ans pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale. Cette obligation ne concerne que les personnes exposées au risque de contamination (soit essentiellement celles qui manipulent des selles) ^[16].

2.2 Les vaccins recommandés

✚ Vaccination contre la coqueluche

Elle est recommandée aux professionnels soignants dans leur ensemble. Il est nécessaire d'organiser un rattrapage pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins coquelucheux ^[16] :

- personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois ;
- personnel de la petite enfance.

✚ Vaccination contre la grippe saisonnière

Du fait de sa diffusion et de sa gravité potentielle, la grippe doit justifier d'une prophylaxie dont la meilleure est actuellement la vaccination. La vaccination grippale est recommandée dès l'automne ^[16], permettant ainsi à l'immunité de s'installer convenablement avant l'apparition de l'épidémie.

Elle ne comporte qu'une seule injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire et doit être renouvelée tous les ans. L'immunité est obtenue en deux ou trois semaines. Cette vaccination est particulièrement indiquée pour les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risques

D'autres vaccinations sont recommandées aux professionnels de santé et étendues à d'autres professions selon les risques c'est le cas de^[14,16] :

La vaccination contre l'hépatite A pour les personnels de crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée ;

pour les personnels de traitement des eaux usées ; pour les personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective. La vaccination contre la leptospirose est indiquée chez les personnes exerçant une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs.

La vaccination contre la rage est indiquée pour les personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs.

La vaccination contre la varicelle pour les personnels de la petite enfance et les professions de santé en formation, à l'embauche ou déjà en poste dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave.

La vaccination contre la rubéole est recommandée pour le personnel féminin de moins de 45 ans en contact avec les enfants des établissements scolaires, lorsqu'un titrage sérologique, effectué préalablement, s'est révélé négatif.

La vaccination contre la rougeole est recommandée pour les personnes de plus de 28 ans non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste de priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave.

4. Vaccination recommandées en milieu militaire

✚ Vaccinations contre la Diphtérie, le tétanos et la coqueluche

La triple vaccination DTC n'est indiquée que si le dernier rappel est supérieur ou égal à dix ans. Cependant, si aucun document ne permet de

faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte, une deuxième injection sera pratiquée à J60 [17].

Vaccination contre le Méningocoque

Compte tenu de l'émergence du méningocoque de sérotype W135 en Afrique et au Moyen-Orient, l'administration du vaccin tétravalent ACYW135 a été décidée en 2003 (France), pour les personnels appelés à servir dans ces régions. Cette vaccination est réalisée, même en dehors d'une période de vaccination anti-méningococcique A + C et se substitue à celle-ci. Elle est pratiquée selon les mêmes modalités que la vaccination anti-amarienne [2,17].

Recherche de l'allergie tuberculique

Elle est réalisée par voie intradermique à la tuberculine à l'incorporation et doit être considérée comme un moyen de dépistage de la tuberculose. Le BCG ne fait plus partie du calendrier vaccinal général des militaires depuis le 17 septembre 1996 (France) [17]. Cependant la pratique de l'intradermoréaction (IDR) lors de l'incorporation est maintenue. Les militaires professionnels sont considérés comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale en cas d'IDR positive ou en cas d'IDR négative après deux tentatives de vaccination BCG par voie intradermique.

Les autres vaccinations recommandées en milieu militaires sont la vaccination contre la grippe; la vaccination contre l'hépatite A avec un rappel tous les dix ans, la vaccination contre l'hépatite B lors de l'incorporation avec un schéma J0, J30 et entre 6 et 12 mois ; la vaccination contre la rubéole chez les personnels militaires féminins et la vaccination anti-amarienne.

Tableau III : Calendrier vaccinal à l'incorporation du personnel militaire^[17]

<p>1^{ère} CONVOCATION À J0</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélitique (si dernier rappel est supérieur à dix ans ou si absence de preuve écrite de vaccination) ; rappel tous les dix ans - Vaccin méningococcique tétravalent A, C, Y, W135, (rappel tous les trois ans) - IDR à la tuberculine uniquement chez les sujets ne pouvant apporter la preuve écrite d'une vaccination antérieure par le BCG - Vaccin grippal à faire quelle que soit la date de l'incorporation rappel tous les trois ans
<p>2^{ème} CONVOCATION À J3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lecture IDR à la tuberculine et mesure en mm réalisée par un médecin et inscrite dans le livret médical - Vaccin BCG si IDR inférieur à 5 mm et absence de preuve écrite de vaccination antérieure par voie intradermique - Sérologie rubéole pour le personnel féminin
<p>3^{ème} CONVOCATION À J 30</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin amaril à faire dans un CVI ou dans un SMU ayant obtenu une dérogation - Vaccin typhoïdique en une seule injection (rappel tous les trois ans) - Vaccin contre l'hépatite A : si utilisation d'un vaccin combiné avec hépatite B, une 2^e injection de vaccin hépatite A sera programmée à j60 - Vaccination contre l'hépatite B si pas de preuve écrite d'une vaccination antérieure
<p>4^{ème} CONVOCATION À J60</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin contre l'hépatite A : 2^e injection uniquement si la 1^{re} injection a été réalisée avec un vaccin combiné A + B et vaccination contre l'hépatite B : 2^e injection - Vaccin rubéoleux chez les femmes âgées de moins de 45 ans, sous contraception, un mois avant et deux mois après vaccination si la sérologie pratiquée à j4 est négative - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite (2^e injection) si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte (rappel tous les dix ans)

4. Vaccination du voyageur

Pour tous les voyageurs et quelle que soit la destination, la mise à jour des vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal est indispensable, notamment contre le tétanos, la poliomyélite, la diphtérie et éventuellement la coqueluche et la rougeole. Mais d'autres vaccinations sont recommandées [9].

4.1 En fonction de la situation épidémiologique de la zone visitée

Vaccination contre la fièvre jaune

La vaccination contre la fièvre jaune est indispensable pour tout séjour prévu dans une zone où la maladie persiste : régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud. Elle est possible à partir de l'âge de six mois. Déconseillée en principe pendant la grossesse, elle est cependant indispensable si le voyage ne peut être reporté en raison de la létalité élevée de l'affection. Le vaccin est réservé aux centres agréés de vaccination ; une injection, effectué dix jours au moins avant le départ, protège dix ans [9,14].

Vaccination contre l'hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est actuellement recommandée, surtout aux enfants, adolescents et adultes ayant toujours vécu dans un pays industrialisé et partant séjourné dans un pays en voie de développement [9].

Pour les sujets nés avant 1945, elle n'est pas nécessaire dans la plupart des cas étant donné la forte proportion de sujets immunisés dans cette tranche d'âge. Il est prudent de vérifier la protection du sujet par une sérologie (recherche d'IgG antivirus de l'hépatite A).

✚ Vaccination contre l'encéphalite japonaise

Pour les adultes se rendant dans les régions où le virus circule, avec une activité extérieure importante, et plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, c'est-à-dire la saison des pluies [9].

✚ Vaccination contre l'encéphalite à tiques

Lors d'un séjour en zone rurale ou forestière où la maladie persiste (Europe centrale, orientale ou septentrionale ; nord de l'Asie centrale, de la Chine ou du Japon), du printemps à l'automne [9].

✚ Vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Pour les personnes se rendant dans une zone d'épidémie ou dans une zone où la maladie persiste (ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne) au moment de la saison de transmission du méningocoque (saison sèche), dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale [9].

La vaccination par le vaccin contre les méningocoques A, C, Y, W135 (Mencevax®, Menomune®) est obligatoire pour les pèlerins se rendant à la Mecque.

4.2 En fonction des conditions et de la durée du séjour

✚ Vaccination contre la fièvre typhoïde

Lors d'un séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions, dans des pays où l'hygiène est précaire [9,16].

✚ Vaccination contre la rage à titre préventif

En cas de séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans des zones à haut risque que sont l'Asie, l'Afrique dont l'Afrique du Nord, et l'Amérique du Sud ^[9].

La vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement curatif, qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible en cas d'exposition avérée ou suspectée.

✚ Vaccination contre la grippe

La vaccination contre la grippe peut également être recommandée en fonction de la saison et des risques individuels (par exemple les personnes de plus de 65 ans). Récemment les recommandations de la vaccination grippale ont été étendues au personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, et au personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) ^[9,16].

Tableau IV : Vaccination des voyageurs [14]

Vaccinations	Systématique même pour un séjour court	En cas d'hygiène précaire	Longue durée et /ou isolement	Cas particuliers
Fièvre jaune	Oui (zone d'endémie)			
Diphtérie-tétanos-polio	oui			
Grippe	Si > 65 ans			Voyage en groupe ou croisière
Hépatite A	Oui si né avant 1945 ; sérologie préalable si né après 1945			
Hépatite B	Oui si profession ou conduite à risque		Oui	Enfants en zone d'endémie
Fièvre typhoïde		Oui	Oui	
Méningite A+C			Oui	Si épidémie+promiscuité
Méningite A+C+Y+W ₁₃₅			Si zone à risque épidémique, si saison à risque	Obligation pour le pèlerinage à la mecque
Rage			Oui	Si séjour rural prolongé
Encéphalite japonaise			Oui si zone d'endémie	
Encéphalite à tiques			Oui si zone d'endémie	

Tableau V : Les schémas de vaccination des principaux vaccins [15]

Valences	Nom commercial	Primovaccination	Rappels
Infections à méningocoques des sérogroupes A et C	Vaccin méningococcique A+C polysidique®	A partir de deux ans : une injection de 0,5ml	Durée de protection : 3ans
Infections à méningocoques des sérogroupes A,C,Y,W135	Mencevax®	A partir de deux ans : une injection de 0,5ml	Durée de protection : 3ans
Infections à meningocoque des sérogroupes A, C, Y, W135 conjugué	Menveo®	A partir de 11 ans : une injection unique de 0,5ml	
Infections à méningocoque du séro groupe C conjugue	Méningitec®, Menjugatekit®, Neisvac®		Nourrissons de 2 à 11 mois révolus : rappel au cours de la 2e année de vie en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la deuxième dose
Infections à pneumocoque (23 valences)	Pneumo 23®, Pneumovax®	Adulte : une dose	
Infections à pneumocoque (13 valences) conjugué	Prevenar 13®	Enfants jusqu'à 2 ans : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle	
Fièvre typhoïde	Typhim Vi®, Typherix®	Une injection	Tous les 3 ans
Infections à Haemophilus influenzae type b conjugué	Act-Hib®	Une dose à 2, 3 et 4 mois	Dose de rappel à 16-18 mois
Poliomyélite (Salk), injectable			
Grippe	Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Vaxigrip®	Une ou deux doses (à un mois d'intervalle) entre 6 mois et 8 ans 1 dose après 9 ans	Rappel annuel
Rage	Vaccin rabique Pasteur®, Rabipur®	Trois injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28	Rappel un an plus tard, puis tous les 5 ans
Hépatite A	Avaxim® Ad., Havrix® 1440 U/1 mL Ad., Havrix® 720 U/0,5 mL Nourrissons et enfants	Une injection	Rappel 6 à 12 mois plus tard
Hépatite B	Vaccin Engerix B® Adultes 20 µg/1 mL, Vaccin Engerix B® Enfants et nourrissons 10 µg/0,5 mL, HB Vax Pro® 40 µg/1 mL, HB Vax Pro® 10 µg/1 mL, HB Vax Pro® 5 µg/0,5 mL, VaccinGenhevac B Pasteur® 20 µg/0,5 mL	Trois injections, qui respectent un intervalle d'au moins un mois entre la 1re et la 2e injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la 2e et la 3e injection	Généralement pas de rappels Systématiques
Encéphalite à tiques	Ticovac® 0,5 Adultes, Ticovac® 0,25 Enfants, Encepur® 0,5	Trois injections : la 2e 1 à 3 mois plus tard, la 3e 5 à 12 mois après	Première dose dans les 3 ans, puis tous les 3 à 5 ans

Tableau V : suite 1

Valences	Nom commercial	Primovaccination	Rappels
Encéphalite japonaise	Ixiaro®	Deux injections à un mois d'intervalle	Rappel 12 à 24 mois plus tard
Infections à papillomavirus humains	Gardasil®, Cervarix	Quadrivalent : une injection à 0, 2 et 6 mois Bivalent : une injection à 0, 1 et 6 mois	
Fièvre jaune	Stamaril®	Dose unique de 0,5 mL	Protection pendant 10 ans
Rougeole	Rouvax®	Première injection à 12 mois, 2e entre 3 et 6 ans	
Rubéole	Rudivax®	Une seule injection chez la jeune fille et la femme adulte	
Varicelle	Varivax®, Varilrix®	Deux doses avec un intervalle d'au moins 1 mois	
Infections à rotavirus	Rotateq®, Rotarix®	À partir de 6 semaines : deux injections à un mois d'intervalle (avant 24 mois)	
Rougeole, oreillons et rubéole	M-M-R Vax Pro®, Priorix®	Une dose à 12 mois et une 2e entre 13 et 24 mois	
2 valences : hépatites A et B	Twinrix® Adultes, Twinrix® Enfants	Trois à 0, 1 et 3 mois	
2 valences : hépatite A et fièvre typhoïde	Tyavax®	Deux doses à 36 mois d'intervalle	
3 valences : diphtérie, tétanos et poliomyélite	Revaxis®	Une dose à 2, 3 et 4 mois	Rappel à 16-18 mois, puis 6 ans, 11-13 ans, 16-18 ans, 26-28 ans, puis tous les 10 ans
4 valences : vaccin adsorbé contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et vaccin coquelucheux acellulaire	InfanrixTetra®, Tetravac acellulaire®, Repevax®, Boostrixtetra®	Trois injections espacées d'un mois à partir de l'âge de 2 mois	Rappel entre 16 et 18 mois, puis entre 5 et 13 ans
5 valences : infections à Haemophilus influenzae type b conjugué, coquelucheux acellulaire et diphtérie, tétanos et poliomyélite	InfanrixQuinta®, Pentavac®	Trois injections espacées d'un mois à partir de l'âge de 2 mois	Rappel entre 16 et 18 mois
6 valences : infections à Haemophilus influenzae type b conjugué, coquelucheux acellulaire, diphtérie, tétanos, poliomyélite et hépatite B	Infanrix Hexa®	Trois injections espacées d'un mois à partir de l'âge de 2 mois	Rappel entre 16 et 18 mois

Tableau V : Suite 2

Valences	Nom commercial	Primovaccination	Rappels
Tuberculose	Vaccin BCG intradermique SSI®	Pour les enfants à risque élevé de tuberculose : <ul style="list-style-type: none"> • de la naissance à 2 mois, 0,05 mL par voie intradermique sans intradermoréaction (IDR) préalable ; • entre 3 et 11 mois, 0,05 mL par voie intradermique après IDR négative ; • à partir de 12 mois, 0,1 mL après IDR négative 	
Leptospirose	Spirolept®	Deux injections à 15 jours d'intervalle	Rappel 4 à 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans
Anatoxine tétanique	Vaccin tétanique Pasteur®	Une injection après une exposition (blessure...)	

Chapitre V : Efficacité des vaccins

L'efficacité expérimentale d'un vaccin est vérifiée suivant une procédure expérimentale qui se rapproche de celle des médicaments. L'objectif consiste à détecter le plus tôt possible les effets secondaires compte tenu de leur poids dans une perspective préventive. L'effet d'une vaccination sur la communauté dans les conditions réelles doit être rapporté au cout et mis en balance avec d'autres stratégies préventives [2].

1. Vérification expérimentale

Le contrôle de l'activité des vaccins se fait de manière expérimentale. Le pouvoir protecteur des vaccins est mesuré chez l'animal sensible à l'infection suivant une procédure codifiée [2] : le taux d'infection chez les vaccinés est comparé à celui des témoins. La dose minimale protectrice est déterminée ; ces données permettent de préciser la correspondance entre l'activité protectrice et le titre des anticorps obtenus. La composition des vaccins peut ainsi être « normalisée ».

2. Efficacité chez l'homme

2.1 Etudes cliniques

Le développement du vaccin repose sur des études cliniques qui se déroulent en trois phases (phases I à III) avec [2,3,18] :

- ✓ Des études pharmacologiques (phases I et II) évaluant :
 - les caractéristiques de la réponse immunitaire
 - l'interaction avec les autres vaccins
 - le schéma de vaccination ;
- ✓ Des études d'immunotoxicité et de tolérance (phases I à III).
- ✓ Des études efficacité protectrice essentiellement en phase III.

Les études de phase IV sont réalisées après la mise sur le marché. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est délivrée qu'après une

évaluation de la qualité de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin, c'est-à-dire après appréciation du bénéfice/risque.

2.2 Autorisation de mise sur le marché

Il existe trois types de procédure d'enregistrement: centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée. La procédure centralisée est coordonnée par l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'AMM est octroyée de façon centralisée contraignante pour l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne, mais ouvrant le marché à l'ensemble des pays de la communauté européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle implique un ou plusieurs Etats membres, pour reconnaître l'AMM octroyée par un Etat membre. L'AMM est donc délivrée de façon nationale.

La procédure décentralisée concerne un dossier de demande d'AMM pour un médicament pour lequel il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un Etat membre de référence émet un rapport. Mais le vaccin devra passer devant de nombreuses instances et suivre un parcours compliqué. Il est soumis au Comité technique des vaccinations et à la Haute Autorité de santé pour l'inscription dans le calendrier vaccinal, à la Commission de transparence, au Comité économique des produits de santé, etc... .

2.3 Commercialisation et évaluation après mise sur le marché

Dès la production d'un nouveau vaccin, d'une nouvelle présentation ou d'une association vaccinale ; ces produits doivent être présentés devant un comité d'experts de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; de même lorsqu'il y a une modification des indications vaccinales [3,19,20,21].

Le prix public, le remboursement, les mentions légales, la publicité sont également contrôlés.

Les vaccins commercialisés font l'objet de contrôle régulier de sécurité sanitaire : l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et la stabilité doivent être garanties. Des contrôles de la charge antigénique, de l'activité in vitro et/ou in vivo sont effectués sur chaque lot présenté.

2.3.1 Application des vaccinations

Une bonne évaluation de cette application passe par l'appréciation de la couverture vaccinale, c'est-à-dire la proportion de la population cible atteinte par le programme. Celle des nourrissons est accessible à partir des certificats de santé des enfants de deux ans. Les données des services de la protection maternelle et infantile, du service de santé des armées et de la médecine scolaire sont très précieuses. Des enquêtes par sondage peuvent être effectuées ^[3] : interrogatoires, vérification du carnet de santé ou de vaccination, fiches médicales, registres des établissements de santé publique.

2.3.2 Résultats épidémiologiques

L'évolution de la morbidité et de la mortalité spécifique permet une appréciation de ces résultats. La comparaison de la morbidité chez les vaccinés et les non-vaccinés permet d'apprécier le taux d'efficacité d'une vaccination.

Les infections à prévention vaccinale doivent être surveillées : la plupart des maladies en voie d'élimination sont à déclaration obligatoire.

Les réseaux de médecin « sentinelle », les services cliniques hospitaliers, les laboratoires constituent des observatoires efficaces.

L'évolution des maladies infectieuses peut également être évaluée par des enquêtes cliniques (de prévalence et d'incidence) sérologiques (rubéole, hépatite B) ou par des tests spécifiques (tuberculine pour le BCG) dans des populations ciblées [3]. La notification internationale des maladies à prévention est laissée à la discrétion des autorités sanitaires de chaque pays.

2.3.3 Surveillance des effets indésirables

Elle relève de la vaccinovigilance : tout effet secondaire indésirable, grave ou inattendu, susceptible d'être en rapport avec une vaccination, doit être déclaré au centre de pharmacovigilance [3].

3. Un Exemple d'efficacité des vaccinations : la vaccination contre la poliomyélite

La poliomyélite a été décrite depuis la civilisation égyptienne antique. Au XIX^{ème} siècle, plusieurs épidémies de cette maladie furent observées dans le monde et plusieurs scientifiques ont alors entrepris la recherche d'un vaccin efficace pour prévenir la maladie.

En 1955, à la veille de la découverte et de la mise en application de la vaccination antipoliomyélitique, les États-Unis recensèrent 35 592 cas, la Suède 5 090 cas, l'Angleterre 2 976 cas, l'Italie 5010 cas, le Danemark 695 cas et la France 1 834 cas^[22].

Une fois introduite, la vaccination contre la poliomyélite a montré une bonne efficacité ce qui avait alors permis à l'Assemblée mondiale de la santé en 1988 de décider d'éradiquer la poliomyélite dans le monde avant l'an 2000; car malgré les progrès considérables accomplis par les six régions de l'OMS, la poliomyélite était encore endémique dans 20 pays. Le nombre de pays endémique est passé de 125 à 7 en 2002 et à 6 en 2003. Le nombre de cas de poliomyélite déclaré a baissé de plus de 99 % ^[23,24].

Au 21 novembre 2007, 735 cas de poliomyélite résultant d'une infection par un virus sauvage avaient été notifiés par 11 pays, contre 1 686 cas dans 16 pays pour la même période en 2006. On a recensé 88 % de l'ensemble des cas dans les quatre pays d'endémie (Afghanistan, Inde, Nigéria et Pakistan). C'est principalement la diminution de la transmission du virus de type 1 qui est à l'origine de la baisse considérable du nombre de cas d'infection par le poliovirus sauvage en cette année-là [22].

Tous ces chiffres montrant une constante baisse des nombres de cas de poliomyélite malgré quelques résurgences comme le montre le tableau 6 est révélateur de l'efficacité des vaccinations.

Tableau VI : Cas de poliomyélite confirmés par régions selon l'OMS [22]

	1988	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Afrique	3025	993	1763	69	207	446	741	851	1189
Amériques	320	0	0	0	0	0	0	0	0
Europe	3345	26	0	3	0	0	0	0	0
Pacifique occidental	3570	0	0	0	0	0	0	0	0
Méditerranée orientale	2722	555	465	143	114	113	57	727	107
Asie du sud est	22567	4775	608	268	1599	225	74	373	701
Total	31964	6349	2824	463	1020	784	872	1951	1997

Chapitre VI : Effets indésirables des vaccins

La peur des vaccins est “dans l’air du temps”. Cette peur est celle des effets secondaires éventuels qui peuvent apparaître, alors que pourtant les problèmes les plus importants relèvent plus des insuffisances que des effets secondaires des vaccins. Insuffisance en nombre en effet puisqu’il manque de trop nombreux vaccins : Vaccins contre le sida, la maladie à streptocoques (rhumatisme articulaire aigu avec complication cardiaque), les parasitoses comme le paludisme par exemple. Insuffisance qualitative également, car certains vaccins ne sont pas assez efficaces, soit de façon globale, soit sur certains terrains, comme la grippe saisonnière par exemple.

Il existe trois grandes catégories d’effets secondaires : effets secondaires relatifs, effets secondaires présumés et effets secondaires avérés. On s’intéressera surtout au dernier dont l’existence est reconnue à l’unanimité [25].

1. Les effets indésirables liés à l’antigène

1.1 Cas des vaccins vivants atténués

1.1.1 Le risque de réversion de la souche vaccinale (Vaccin Polio Oral [VPO])

De façon exceptionnelle, les vaccins vivants atténués peuvent, en raison de leur réplication chez le vacciné, induire les symptômes de la maladie qu’ils sont censés prévenir. Le VPO en est l’exemple type : le vaccin est parfois responsable, chez un très faible nombre de vaccinés, d’une poliomyélite paralytique associée au vaccin (Ppav), maladie vaccinale, comparable à celle survenant lors de l’infection par le virus sauvage [26].

Pour cette raison, le VPO n’est plus recommandé depuis 1982 en France [27]. Les souches vaccinales du VPO, au nombre de 3, de neurovirulence atténuée, conservent leur phénotype sauvage, leur capacité d’infection et de

réplication. Après ingestion, les virus vaccinaux se répliquent dans les cellules du tube digestif du vacciné. La charge virale, initialement faible, devient rapidement très importante. Cette prolifération virale induit une stimulation antigénique prolongée, habituellement asymptomatique, génératrice d'une stimulation intense du système immunitaire, mimant celle d'une primo-infection par le virus sauvage. Le risque de survenue d'une Ppav est en moyenne de 1 cas pour 2,4 millions de doses, de 1 cas pour 750 000 pour la première dose et de 1 cas pour 5,1 millions pour les doses ultérieures [26].

Les Ppav sont dues à l'apparition de mutants neurovirulents lors de la réplication intestinale qui gagnent secondairement le système nerveux central. La diminution de fréquence de Ppav lors des prises ultérieures de vaccin est liée à la présence d'anticorps neutralisants circulants spécifiques induits par la première dose. La fréquence des Ppav est 10 000 fois plus élevée chez les individus porteurs d'un déficit immunitaire. L'absence de synthèse d'anticorps circulants explique le risque élevé d'atteinte médullaire par le virus vaccinal et l'inefficacité de la vaccination chez les personnes atteintes d'un déficit de l'immunité humorale (maladie de Bruton). Lors de déficit de l'immunité cellulaire, l'atteinte de la fonction LTCD8+ est responsable de l'absence du contrôle de la réplication du virus vaccinal, et l'atteinte des LTCD4+ est responsable d'une diminution marquée de la réponse immunitaire spécifique portant à la fois sur l'activation des LTCD8+ et la synthèse des IgA et IgG par absence de coopération lymphocytaire T-B.

1.1.2 Le vaccin anti rougeoleux : éruption et / ou conjonctivite

Une éruption et/ou une conjonctivite rapportées dans les suites d'une vaccination contre la rougeole, peuvent correspondre à une maladie vaccinale surtout lorsqu'elles surviennent pendant la seconde semaine post-vaccinale. Leur fréquence de survenue est de l'ordre de 17 pour 1000 vaccinés [26]. Ces symptômes, caractéristiques de l'infection naturelle, sont dus à la réplication du virus vaccinal. Cependant, un exanthème survenant dans les suites d'une vaccination rougeoleuse n'est pas obligatoirement causé par la vaccination récente. Il peut être dû à une infection par le virus sauvage contractée avant vaccination, ou à une infection virale intercurrente à parvovirus B19 ou à herpès virus HHV6, par exemple.

1.1.3 Le vaccin rougeole oreillons rubéole (ROR) et thrombocytopénie

La survenue d'une thrombocytopénie au décours d'une rubéole est une complication fréquente dont le taux de survenue est estimé à 1/3000 [26]. Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés après vaccination rubéoleuse mais à un taux 10 fois moindre. Ont également été rapportés des cas d'exacerbation et de récurrence d'une thrombocytopénie préexistante dans les suites d'une vaccination ROR. Il semble que le composant rougeole, comme le composant rubéole, puisse être responsable des cas de thrombocytopénie rapportés après vaccination ROR, quelles que soient les souches vaccinales considérées. La revaccination ROR n'est donc pas recommandée pour les individus qui ont présenté une thrombocytopénie dans les suites d'une première vaccination.

1.1.5 Le vaccin rotavirus (Rotashield®) et effet indésirable de mécanisme inexpliqué

Un vaccin contre les diarrhées à rotavirus (RRV-TV), vaccin vivant tétravalent, oral, recombinant rhésus-humain (le vaccin Rotashield®) a été

enregistré aux États-Unis en août 1998 et retiré du marché en octobre 1999 en raison de la survenue d'invaginations intestinales aiguës dans les jours qui suivaient la vaccination. À partir du système américain de notifications spontanées, il a pu être montré que les nourrissons vaccinés par le RRV-TV avaient un risque augmenté, par rapport aux non vaccinés, de développer une invagination intestinale aiguë, notamment entre le troisième et le septième jour après la première dose de vaccin.

Une étude de cohorte a montré que le risque attribuable au vaccin était compris entre 1 cas pour 5 000 à 1 cas pour 10 000 enfants vaccinés [26]. À ce jour, il n'existe aucun élément de plausibilité biologique permettant d'expliquer l'association entre RRV-TV et l'invagination intestinale aiguë, en particulier l'infection par le virus sauvage n'est pas connue pour être responsable d'invagination.

1.2 Cas des vaccins inactivés

1.2.1 Le rôle de l'inactivation de l'antigène (Vaccin Polio Inactivé [VPI])

Le VPI est un vaccin remarquablement bien toléré. Il est en particulier dépourvu de tout risque d'induire des Ppav, contrairement au VPO. L'inactivation des virus sauvages représente évidemment l'étape essentielle de la production des vaccins inactivés. Un défaut d'inactivation de 2 lots de poliovirus de type 1 du vaccin produit par les laboratoires Cutter fut responsable en 1955 de 204 cas de poliomyélite aux États-Unis [26]. Cet accident dramatique, a conduit à une amélioration sensible des techniques d'inactivation et de contrôle. Depuis, plus de 100 millions de doses de VPI ont été distribuées sans qu'une réaction indésirable grave ne soit rapportée.

1.2.2 Le rôle de la purification de l'antigène : vaccin coquelucheux

Si pour les vaccins vivants atténués, la tolérance de l'antigène dépend de l'atténuation de la souche vaccinale et de sa réplication chez le vacciné, pour les vaccins non vivants, elle dépend en revanche de la qualité de la purification de l'antigène. Le vaccin coquelucheux à germe entier, inactivé, contient des lipopolysaccharides (LPS) dont l'effet adjuvant est bien connu. La purification de *Bordetella pertussis* vise à limiter la présence de LPS dans les vaccins entiers inactivés, car ils sont responsables, en partie, de l'intensité des réactions locales et de la fièvre qui surviennent chez la moitié des vaccinés par vaccin coquelucheux à germe entier [26]. Le développement de vaccins coquelucheux acellulaires, contenant de 1 à 5 antigènes purifiés de *B. pertussis* sont dépourvus de LPS. Ils ont permis de réduire de 2/3 la fréquence de la fièvre et des réactions locales.

1.2.3 Le syndrome de Guillain et Barré : Vaccin grippal

Une augmentation du risque de développer un syndrome de Guillain et Barré, affection considérée comme auto-immune, a été observée chez les individus vaccinés par le vaccin grippal produit aux États-Unis en 1976, avec un risque attribuable estimé à 1 pour 110 000 vaccinés [26]. Il est possible que la souche particulière, isolée chez le porc et utilisée cette seule année, puisse en être l'explication. En effet, à l'exception de la période 1992–1994, pendant laquelle une très faible augmentation du risque a été évaluée à 1 par million de vaccinés contre la grippe aux États-Unis, aucune étude n'a mis depuis en évidence une association entre un vaccin et la survenue d'un syndrome de Guillain et Barré.

2. Les effets indésirables dus aux composants autres que l'antigène

D'autres composants entrent dans la formulation finale des vaccins, ce sont :

-les composants voulus que sont les adjuvants et les excipients (stabilisants et conservateurs),

-et les résidus de la production ; en effet, de multiples étapes de purification visent à éliminer au maximum les nombreux composants du milieu sur lequel la souche vaccinale a été cultivée. Cette purification n'est jamais parfaite. Pour cette raison, la formulation finale d'un vaccin contient des traces de substances résiduelles, propres à son procédé de fabrication, potentiellement responsables d'effets indésirables, parfois graves [26].

2.1 La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire n'est pas spécifique d'un vaccin donné car elle survient chez la quasi-totalité des vaccinés. Elle est inhérente au principe même de la vaccination. Bien que non spécifique, son intensité et son délai de survenue peuvent varier en fonction de la nature de l'antigène (vivant ou non), de la présence ou non d'un adjuvant, et dans une moindre mesure, du vacciné lui-même (tout le monde ne fait pas la même réaction à un même vaccin).

L'injection d'un vaccin est responsable d'une réaction inflammatoire locale (douleur, rougeur, chaleur, œdème) accompagnée parfois d'une adénopathie satellite, dont l'expression clinique est quasi constante lorsqu'elle est activement recherchée, comme c'est le cas lors des essais cliniques.

La voie sous-cutanée augmente la fréquence des réactions locales par rapport à la voie intramusculaire, particulièrement lors d'administration d'anatoxines adsorbées.

Le tableau clinique : fièvre, myalgies et courbatures est un effet attendu d'une vaccination. Elle est au moins en partie due à la libération

d'interleukine 1 par les macrophages et les cellules présentatrices de l'antigène. Elle survient de façon précoce pour les vaccins non vivants, dans les 24 à 48 heures, et de façon différée avec les vaccins vivants atténués, autour du dixième jour, lors de la virémie. Cette réaction est augmentée par la présence d'adjuvants, comme l'hydroxyde d'aluminium (ou de façon expérimentale par l'interleukine 1), qui visent à renforcer l'activation non spécifique du système immunitaire afin d'amplifier la réponse spécifique. L'intensité de la réaction inflammatoire induite par les adjuvants est une limite à leur utilisation. L'hydroxyde d'aluminium contenu dans les vaccins fait actuellement l'objet de spéculations. Malgré l'absence de preuve, Gerardhi et al. [26] soutiennent en effet que l'hydroxyde d'aluminium contenu dans les vaccins serait responsable d'un tableau clinique chronique associant fatigue, myalgies et arthralgies.

Au total, la réaction inflammatoire locale et générale, expression de la réponse immunitaire normalement induite par toute vaccination, est habituellement transitoire et d'intensité modérée chez la majorité des vaccinés.

2.2 Les réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité de type I, ont été rapportées après l'administration de pratiquement tous les vaccins. Leur fréquence est extrêmement faible, de l'ordre de 1 à 3 par million de doses de vaccin distribuées, tous vaccins confondus. Tous les composants des vaccins peuvent être potentiellement impliqués.

- Allergie à la néomycine : des vaccins viraux contiennent souvent de la néomycine à l'état de trace, car elle est utilisée en cours de production pour protéger les cultures cellulaires des risques de contamination bactérienne. La néomycine, connue pour être responsable de réactions

allergiques locales et générales, a été suspectée, dans de rares cas, de réactions d'hypersensibilité après injection de vaccin en contenant [26]. Il est donc contre-indiqué de vacciner les personnes ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate à la néomycine avec des vaccins pouvant contenir des traces de cet antibiotique.

- Allergie à l'œuf ou à la gélatine ? : les individus présentant des antécédents de réactions anaphylactiques après l'ingestion d'œufs ou de protéines d'œuf ne doivent pas être vaccinés par les vaccins grippaux et amarils car ils sont produits sur œufs de poule embryonnés. Les notifications spontanées de réactions anaphylactiques survenant après ces 2 vaccins restent rarissimes [26]. En revanche, les vaccins rougeoleux et ourliens, produits sur des cultures de fibroblastes d'embryons de poulet, peuvent être administrés, sans précaution particulière, aux individus ayant des antécédents de réactions allergiques sévères aux œufs ou aux protéines d'œuf. Il est en effet bien admis actuellement que c'est la gélatine contenue dans le vaccin, et non pas l'ovalbumine, qui est responsable des réactions allergiques rapportées après vaccination ROR.
- Allergie au milieu de culture utilisé : actuellement 8 vaccins rabiques différents sont utilisés dans le monde. Tous sont des vaccins inactivés, mais seuls 2 d'entre eux sont produits sur tissu nerveux d'animaux. Les syndromes neuroparalytiques, qui se développent en général autour des treizième et quinzième jour du traitement vaccinal, sont uniquement rapportés lors de l'utilisation de ces vaccins cultivés sur tissu nerveux d'animaux. Ils correspondent à une encéphalomyélite allergique quasi expérimentale dont on a pu montrer que la fréquence de survenue est corrélée à la quantité résiduelle de myéline présente dans les différents vaccins. En revanche, les vaccins cultivés sur

cultures cellulaires n'entraînent pas d'effet indésirable neurologique : en Thaïlande, la fréquence des complications neurologiques spontanément rapportées après vaccination rabique est passée de 1/155 à moins de 1/50 000 traitements avec le remplacement du vaccin cultivé sur tissu nerveux par un vaccin obtenu sur culture de cellules [26].

2.3 Le rôle du « terrain »

Il existe des catégories d'individus prédisposés (pour des raisons immunologiques, liées à leur âge, leur génome, leur environnement...) à la survenue d'effets indésirables dus aux vaccins. Il est important de les identifier car cela permet parfois de comprendre les raisons de la survenue d'effets indésirables et de poser, si nécessaire, des précautions d'emploi ou des contre-indications adaptées.

Si les individus souffrant de déficit immunitaire, congénital ou acquis, peuvent ne pas tirer bénéfice d'une vaccination avec les vaccins inactivés, ils n'ont pas un risque augmenté de développer des complications. Les experts recommandent donc qu'ils soient vaccinés conformément aux recommandations en vigueur.

En revanche, les vaccins vivants atténués sont contre indiqués de principe chez les individus souffrant de déficit immunitaire : dans ce cas en effet, les vaccinés, difficilement capables de contrôler la réplication de l'antigène vaccinal, seraient exposés à la survenue d'une maladie vaccinale potentiellement grave, voire mortelle.

- Déficit immunitaire sélectif pour un antigène vaccinal, exemple du BCG :

Il a récemment été identifié un syndrome rare nommé « susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes ». Les personnes qui souffrent de ce syndrome sont particulièrement sensibles au BCG et aux mycobactéries environnementales non tuberculeuses, mais ne présentent pas d'autres infections opportunistes. Elles diffèrent en cela des patients qui ont un déficit immunitaire classique, chez qui de nombreux micro-organismes sont pathogènes. Plusieurs types de mutations, au niveau de 5 gènes différents, ont été décrits, conduisant à la détérioration de l'immunité dépendante de l'IL12 et de l'interféron C. Cliniquement, ces mutations se traduisent par une Bécégite généralisée sévère, dont la survenue, très rare, restait jusque-là inexpliquée [26].

- Sensibilisation antérieure ; cas du vacciné déjà immun :

L'histoire « immunitaire » du vacciné conditionne parfois la tolérance à un vaccin donné : une sensibilisation antérieure à l'antigène et/ou la présence d'anticorps circulants spécifiques préexistants peuvent, en fonction du vaccin considéré, induire des effets opposés en diminuant la tolérance ou au contraire en l'améliorant

- ✓ Les anatoxines et effets indésirables liés à une immunisation antérieure :

Plusieurs études [19] ont montré une corrélation entre les titres élevés d'anticorps circulants antitoxines tétaniques ou diphtériques et la survenue de réactions locales intenses. Ces réactions semblent correspondre à un phénomène d'Arthus, (hypersensibilité de type III), avec formation puis précipitation locale de complexes immuns formés par les anticorps

préexistants et l'antigène apporté lors d'une revaccination. Ces réactions ont conduit au développement de vaccins de rappel, contenant des quantités réduites d'anatoxine et à des recommandations visant à éviter les injections trop rapprochées.

- ✓ Le vaccin anti rougeoleux et effet bénéfique d'une immunisation antérieure :

La vaccination par vaccin vivant atténué, comme le vaccin rougeoleux, d'un individu déjà immunisé soit par infection naturelle soit par vaccination antérieure, ou ayant des anticorps spécifiques circulants, d'origine maternelle par exemple, donne lieu à moins d'effets indésirables qu'une vaccination chez un individu non immun ^[26]. Le virus vaccinal, neutralisé par la présence d'anticorps circulants neutralisants, ne peut se répliquer et n'induit donc pas les symptômes d'infection bénigne parfois observés lors d'une vaccination réalisée en absence d'anticorps spécifiques circulants.

Chapitre VII : Les nouveaux vaccins

Ces deux dernières décennies ont vu l'apparition de nouveaux vaccins ; la nouveauté vient soit du procédé de fabrication (passage de vaccin classique à vaccin de nouvelle technologie) ou du fait que c'est le premier vaccin au point contre la pathologie concernée.

1. Vaccins contre l'hépatite B

L'hépatite B est une infection grave à court terme (hépatite fulminante) et à long terme (cirrhose et cancer du foie). Elle constitue un problème de santé publique dans la plupart des pays du monde par sa fréquence.

Une prophylaxie passive peut être assurée par injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs d'origine humaine, après une contamination accidentelle, chez un sujet non immun ou chez un nouveau-né, dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B.

Les résultats incertains de la prophylaxie de la maladie par les immunoglobulines ont incité les chercheurs à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite B. L'immunoprophylaxie doit être toujours associée à la vaccination pratiquée dans un site différent de l'organisme généralement dans le muscle fessier.

Une première génération de vaccin contre l'hépatite B, préparé à partir de l'AgHBs plasmatique, l'Hévac B®, a été mise au point par Maupas à l'Institut de virologie de Tours dès 1975 [28]. Après 15 ans d'essais cliniques et l'injection de plusieurs millions de doses dans le monde, l'Hévac B® a montré une efficacité et une innocuité totales.

1.1 Nouveaux vaccins contre l'hépatite B

Les difficultés de production en masse des vaccins d'origine plasmatique et leur coût élevé, ont orienté les chercheurs vers la préparation de vaccins par

génie génétique. Les seuls vaccins utilisés contre l'hépatite B aujourd'hui sont obtenus par recombinaison génétique [28,29,30,31] :

Genevac B® (Sanofi Pasteur MSD)

Il est constitué d'une suspension inactivée et purifiée de l'AgHBs contenant les protéines S et pré-S, du virus de l'hépatite B recombinant produit sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Il existe une seule présentation : seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 0,5 ml titrant 20 µg d'AgHBs à administrer quel que soit l'âge, par voie intramusculaire.

Engerix B® (Glaxo Smith Kline)

Il contient l'AgHBs purifié produit sur levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il en existe deux présentations :

- Engerix B® adulte : recommandé à partir de l'âge de 15 ans. Le vaccin est présenté dans une seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 1 ml titrant 20 µg d'AgHBs ;
- Engerix B® enfant et nourrisson : recommandé chez les enfants de moins de 15 ans. Le vaccin est présenté dans une seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 0,5 ml titrant 10 µg d'AgHBs.

HBVaxPro®

Il contient l'AgHBs purifié obtenu par la technique dite de l'ADN recombinant sur une souche de levure *Saccharomyces cerevisiae* (souche 2150-2). Il existe en trois présentations :

- Seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante de 0,5 ml titrant 5 µg d'AgHBs pour la vaccination des nouveau-nés et enfants jusqu'à l'âge de 15 ans.
- Seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante de 1 ml titrant 10 µg d'AgHBs pour la vaccination à partir de 15 ans et les adultes.
- Seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante titrant 40 µg/ml pour l'immunisation des personnes dialysées ou en attente de dialyse.

Le vaccin Twinrix® est un vaccin combiné adsorbé contre l'hépatite A et l'hépatite B, il existe en deux présentations : adulte et enfant.

Le vaccin Infanrix Hexa®, poudre pour suspension injectable, est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, de l'hépatite B recombinant (adsorbé), poliomyélitique inactivé, et de l'Haemophilus influenzae type b conjugué. Ce vaccin est indiqué pour la primo-vaccination et le rappel des nourrissons.

1.2 Efficacité de la vaccination contre l'hépatite B

Les vaccins recombinants utilisés actuellement sont hautement immunogènes. Plusieurs études publiées ont montré une séroconversion supérieure ou égale à 96 % chez des personnes immunocompétentes vaccinées ; avec des titres protecteurs d'anticorps anti-HBs supérieurs à 10 mUI/ml [28].

Généralement, le titre des anticorps diminue rapidement au cours de la première année après primo-vaccination, puis lentement, pour atteindre au bout de plusieurs années un taux d'anticorps inférieur au taux protecteur. La persistance des anticorps anti- HBs dépend du titre initial observé après vaccination complète. Cependant la diminution du titre des anticorps anti-HBs en dessous du taux protecteur de 10 mUI/ml ne doit pas être

considérée comme une perte de l'immunité. Plusieurs études ont montré une réponse anamnestic chez des personnes séro-négatives après l'injection d'une seule dose de vaccin [28]. En effet, il persiste une solide mémoire immunitaire due à la présence des lymphocytes B sensibilisés, entraînant dans les trois ou quatre jours après rappel, une production rapide d'anticorps, permettant de prévenir ou de réduire la sévérité de l'hépatite B, dont la période d'incubation est estimée à 4–12 semaines. Il existe des sujets non répondeurs ou mauvais répondeurs.

Certains facteurs interviennent dans la qualité de la réponse immunitaire ; la réponse en anticorps anti-HBs après vaccination complète est plus faible dans différentes situations :

- L'âge supérieur à 40 ans ;
- Le tabagisme, l'alcoolisme ;
- Les hémodialysés, les insuffisants rénaux ;
- L'obésité ;
- Les déficits immunitaires, infection par le VIH;
- L'injection sous-cutanée ou intradermique du vaccin ;
- L'injection intramusculaire dans la fesse ;
- La congélation du vaccin ou sa mauvaise condition de conservation
- Le déficit en C4A(fraction 4A du complément) ;
- L'hémophilie ;
- La corticothérapie, la chimiothérapie ;

- Les maladies métaboliques et sanguines ;
- Le facteur génétique.

Aussi, plusieurs enquêtes effectuées dans le monde, ont démontré l'efficacité épidémiologique de la vaccination contre l'hépatite B [28] :

-Après l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans les régions de haute endémicité, le taux des porteurs chroniques est passé de plus de 8 % à moins 2 % parmi les enfants vaccinés.

- En Italie, après l'application d'une large couverture vaccinale ; l'incidence de l'hépatite B aiguë est passée de 5,4/100 000 habitants en 1990 à 2,8 en 1998 et chez les personnes âgées de 15 à 24 ans de 17,3 en 1990 à 4,2 en 1998. Pendant la période 1991-1997, le nombre de nouveaux cas d'hépatite B a diminué d'au moins 40 % avec une baisse plus importante, respectivement de 66 et 59 %, chez les sujets âgés de 0-14 et 15-24 ans. En même temps, l'étude de la prévalence sérologique des marqueurs du virus de l'hépatite B dans la population italienne, a montré une baisse significative de la circulation du virus parmi les enfants et les adolescents ces dernières années.

2. Vaccination contre les maladies entériques

2.1 Vaccins contre la fièvre typhoïde

Les fièvres entériques sont causées par les infections à *Salmonella enterica* serovar Typhi (*Salmonella typhi*) mais également par les serovars Paratyphi A, B ou C (*Salmonella paratyphi*). La maladie se transmet par l'ingestion de boissons ou aliments souillés par les selles d'individus infectés [32].

Les deux types de vaccins actuellement disponibles ciblent *S. typhi*. Le premier est un vaccin oral vivant atténué, disponible en Suisse et aux États-

Unis, modifié génétiquement à partir de la souche Ty21a (Vivotif®, Crucell, Suisse). Il se présente sous forme de capsules gastro-résistantes ou bien sous forme liquide, et est administré en tant que trois doses tous les deux jours. Son efficacité a été testée dans plusieurs essais cliniques de phase III, à travers l'Égypte, le Chili et l'Indonésie. Globalement, la formulation capsulaire permet une protection partielle contre la maladie (67 %) sur une période trois ans^[28].

Commercialisé en France, le deuxième vaccin est une formulation sous-unitaire basée sur l'antigène capsulaire Vi polysaccharidique (Vi PS), purifié à partir de la bactérie (Typhim Vi®, Sanofi Pasteur, France ; et Typherix®, GlaxoSmithKline). Il se présente sous forme liquide qui est injecté par voie parentérale intramusculaire en une seule dose, à partir de l'âge de deux ans. L'administration confère une protection significative (67 %) au cours des deux premières années post vaccination ^[28,32,33].

Nouveaux candidats vaccins

En raison de la faible immunogénicité du vaccin Vi PS chez les enfants jeunes, un vaccin conjugué à l'exotoxine A recombinante détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa* (Vi-rEPA) est en cours de développement. Il serait efficace chez les enfants de deux à cinq ans (90 %) pour une période de quatre ans. D'autres stratégies de vaccins vivants atténués sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase I/II ^[32].

2.2 Vaccins contre les infections à rotavirus(RV)

Elles sont la cause principale des diarrhées sévères et de la déshydratation chez les enfants jeunes, dans les pays industrialisés et en développement (25 à 55 % des cas de diarrhées sévères) ^[34]. Deux vaccins oraux vivants atténués sont disponibles et commercialisés à travers le monde. Le Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) est un vaccin monovalent,

délivré à l'âge de deux et quatre mois. Son efficacité est d'environ 80 à 96 % dans la prévention des gastroentérites à RV dans les pays industrialisés, et de 50 à 70 % dans les pays en voie de développement (Afrique, Malawi) [28]. Le Rotateq® (Merck Research Co.) est un vaccin pentavalent réassortant bovin-humain (G1, G2, G3, G4 et P) administré sous trois doses à l'âge de deux, quatre et six mois. Son efficacité est de 98 % dans les pays industrialisés, mais seulement de 51 à 64 % en Asie et Afrique[28]. Ces deux vaccins font l'objet d'un suivi important, du notamment à leur potentielle association avec des risques d'invagination intestinale aiguë chez l'enfant. En France, malgré l'incidence élevée des infections à RV chez les nourrissons et les jeunes enfants, et compte tenu de la très faible létalité de ces infections ainsi que d'une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le RV des enfants âgés de moins de six mois. En raison de leur coût élevé, et en dépit de leur efficacité, ces deux vaccins sont difficilement exploitables en zone endémique, où la mortalité due aux RV est la plus forte, à moins d'un pricing différentiel en fonction des populations concernées, et d'efforts financiers soutenus de la communauté internationale pour soutenir des programmes nationaux dans les pays les plus défavorisés.

Nouveaux candidats vaccins

Plusieurs vaccins oraux, basés sur des souches humaines ou animales isolées chez des nouveau-nés asymptomatiques sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. L'opportunité de vacciner à la naissance permettrait ainsi de minimiser les risques d'infection à RV dans les six premières semaines.

D'autres approches consistent à exprimer des Virus-likeparticles (VLP) de rotavirus dans un système de baculovirus, ou bien de produire des vaccins sous-unitaires basés sur les protéines structurales du RV^[32].

3. Vaccination contre le *Human papillomavirus*(HPV)

Les vaccins prophylactiques contre HPV disponibles reposent sur l'immunogénicité de la protéine L1 (qui s'auto-assemble sous forme de pseudo particules virales)^[35,36,37,38]. Le vaccin Cervarix® bivalent est efficace contre les génotypes 16 et 18 du virus et le vaccin Gardasil® (Sanofi-Pasteur-MSD) qui lui est tétravalent, protège contre les génotypes 16, 18, 6 et 11. Ces deux vaccins sont efficaces chez les personnes n'ayant pas été infectées par le virus^[35,36,37].

L'examen des données de tolérance de la vaccination HPV chez les adolescents (dossier d'enregistrement, données post-enregistrement publiées et étude des CDC [Center disease control and prevention]) montre que ce vaccin est bien toléré ; les effets indésirables les plus fréquemment cités sont douleur et/ou érythème au site d'injection, céphalées, sensation de vertige, syncope, pâleur, nausées.

La vaccination contre le HPV est réservée aux jeunes filles en France alors qu'aux États-Unis, le CDC a étendu celle-ci aux jeunes garçons ; car une augmentation croissante du cancer de l'oropharynx lié à HPV et du cancer de l'anus commence à être observée.

Dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieurs HPV+, le génotype HPV16 est retrouvé dans plus de 85 % ^[36]. L'impact de ces vaccins commercialisés pourrait être encore plus important que pour la prévention du cancer du col de l'utérus où les deux génotypes 16 et/ou 18 ne sont retrouvés que dans 70 % des cas. A noter cependant qu'il a été

démontré que ces vaccins pouvaient protéger contre des infections par HPV de sous types absents dans les vaccins (cross-protection) [36].

Cependant, ces vaccins préventifs ne sont pas efficaces sur des lésions préexistantes HPV+ et d'autre part, le nombre de personnes infectées par des HPV oncogènes dans le monde est estimé à plus de 500 millions. Ainsi différentes équipes [36] ont essayé de développer des vaccins thérapeutiques chez des patients présentant des cancers HPV+ ou des lésions prénéoplasiques. Pour des patientes atteintes de dysplasie vulvaire, des résultats encourageants ont été obtenus après utilisation d'un vaccin cherchant à induire une réponse lymphocytaire T. Rappelons que les vaccins prophylactiques reposent sur l'induction d'anticorps. Néanmoins, ces vaccins efficaces sur les lésions dysplasiques n'ont pas démontré leur efficacité chez des patients atteints de cancers infiltrants HPV+[36].

Chapitre VIII : OÙ va la recherche ?

Les avancées technologiques dans le domaine des vaccins ouvrent, de nos jours, la voie à la recherche vaccinale contre les maladies jusque-là incurables et à mortalité encore élevée. De par le monde, les grands laboratoires procèdent à d'immenses recherches pour la mise au point de vaccins contre la grippe, la tuberculose, le paludisme et le sida

1. Vaccins contre la grippe

Il existe deux types de vaccins contre la grippe dans le commerce : des vaccins inactivés (constitués de virions fragmentés ou bien sous-unitaires), avec ou sans adjuvant, et des vaccins vivants atténués. Ces vaccins doivent être reformulés chaque année du fait de la variabilité génétique des virus influenza (par glissement ou cassure antigénique), et il faut cinq à six mois pour produire le vaccin. L'une des étapes importantes, et qui peut entraîner des délais de production, est l'adaptation de la souche vaccinale à la culture sur œufs embryonnés ou sur cellules. Ces délais de fabrication sont particulièrement problématiques en cas de pandémie [39].

En 2009, le vaccin saisonnier classique a été remis en question dans ses modalités de culture, d'administration et dans son caractère d'immunogénicité suite à la fausse (alerte) contre le virus A/H1N1v [40]. Les vaccins pré pandémiques développés contre le virus H5N1 avaient permis de montrer le bénéfice des adjuvants à réduire la charge antigénique et à permettre une réactivité croisée entre différentes souches virales [41].

Plusieurs voies de recherche sont proposées pour accélérer et la production des vaccins et/ou obtenir des vaccins « universels » capable de protéger contre différentes souches du virus grippal.

Aux États-Unis, des équipes de chercheurs de la Food and Drug Administration (FDA) travaillent sur des vaccins à base de protéines recombinantes produites en bioréacteur par *Escherichia coli*, sur des vaccins

ADN, des adénovirus recombinants ou des virus adéno-associés exprimant les antigènes conservés NP (nucléoprotéine) et M2 (matrix 2) ; des vaccins à protection large comportant la partie invariable de l'hémagglutinine (HA stem) du virus influenza et des cocktails multigéniques. Dans les modèles animaux, les vecteurs adénoviraux sont particulièrement efficaces, utilisés en injection unique ou après une primo-injection de vaccin ADN [39].

Une équipe de l'université du Maryland aux États-Unis, [39] propose une nouvelle stratégie de réarrangement génomique pour créer un nouveau vecteur viral influenza H9H5.

Ces approches expérimentales par des vaccins à protection large pourraient avoir des implications dans l'anticipation et le contrôle des situations épidémiques.

Enfin, un autre axe de lutte contre le risque de pandémie de grippe aviaire H5N1 consiste à éradiquer le virus H5N1 des élevages de volailles des pays atteints, notamment l'Indonésie et l'Égypte. La vaccination in ovo avec des virus vivants atténués est déjà largement utilisée dans l'industrie de la volaille contre certaines maladies, et un virus vaccinal vivant atténué de la grippe aviaire H5N1 est prêt pour la vaccination in ovo. À ce jour la technologie existe donc, et le problème ne se situe pas au niveau de la durée de protection (compte tenu de la durée de vie de l'animal) ni de la protection croisée, mais essentiellement au niveau, d'une part de la crainte de voir apparaître des virus réassortants potentiellement transmissibles à l'Homme, et d'autre part du coût de la vaccination [24].

2. Nouveaux vaccins contre la tuberculose

Le seul vaccin disponible contre la tuberculose est BCG, développé à l'institut Pasteur de Lille entre 1908 et 1921. C'est une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*, obtenue par passages successifs sur milieu à base de pommes de terre biliées. Après 13 années de subcultures successives et 230 passages réalisés, la souche fut jugée suffisamment atténuée pour pouvoir être administrée pour la première fois à un nourrisson. Bien que vivant dans un foyer tuberculeux, ce nourrisson fut protégé par cette vaccination et ne développa aucun signe de la maladie. Depuis, le BCG a fait l'objet de nombreux essais cliniques et représente aujourd'hui le vaccin le plus administré de par le monde.

L'efficacité du BCG est actuellement sujette à controverses. On admet qu'il protège de façon efficace contre les formes graves et disséminées de tuberculose rencontrées chez l'enfant. Par contre, son efficacité contre la forme pulmonaire de la maladie, prévalente chez l'adulte, s'avère beaucoup plus limitée ^[43].

Par ailleurs, les différentes études cliniques montrent une très forte hétérogénéité du pouvoir protecteur allant de 0 à 90 % ^[43]. Les raisons de cette hétérogénéité ne sont pas encore élucidées, mais sont probablement multiples.

Les réponses immunitaires induites par le BCG sont incomplètement connues. Cependant, depuis 2001, des recherches menées à la fois chez l'homme et dans des modèles animaux ont permis d'établir que le contrôle d'une infection par *Mycobacterium tuberculosis* repose majoritairement sur l'induction d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ dits de type Th1 (T helper type 1) constituent les acteurs majeurs de cette réponse protectrice, notamment via la sécrétion de

cytokines telles que l'interféron gamma (IFN-g) et l'IL-2 impliquées dans l'activation des macrophages.

Les lymphocytes T CD8⁺ sont également impliqués dans le contrôle des infections mycobactériennes. Il est maintenant clairement établi que le BCG constitue un bon inducteur de cellules T CD4⁺ mais, en revanche, n'active que très faiblement les cellules T CD8⁺. Par ailleurs, l'immunité induite par le BCG décline avec le temps et il a été montré qu'une seconde administration de ce vaccin n'améliore pas la protection.

Étant donné l'importance de la tuberculose en santé publique actuellement, le développement de nouveaux vaccins susceptibles de contrer plus efficacement cette maladie est une des priorités absolues affichées par l'OMS.

Ces nouveaux vaccins devront tenir compte de la large couverture vaccinale déjà existante. Par conséquent, deux types d'approches complémentaires sont maintenant développées, l'une ayant pour objectif de remplacer le BCG par un vaccin plus efficace et l'autre visant plutôt à renforcer l'immunité induite par le BCG, en réalisant par exemple des rappels vaccinaux hétérologues (stratégie de « prime/boost »).

2.1 Les nouveaux vaccins vivants

Les technologies modernes basées sur l'ADN recombinant et adaptées aux mycobactéries, ont permis la mise en œuvre de tentatives pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse protectrice plus efficace. Une des premières stratégies ^[43] visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines ; car des études ont montré que les cytokines de type Th1, telles que l'Interféron gamma, sont indispensables à la protection contre les infections mycobactériennes. Cependant, malgré la production de cytokines

fonctionnelles, aucune efficacité supérieure à celle du BCG n'a été décrite pour de telles souches.

Une autre approche consistait à construire des BCG recombinants surs exprimant certains antigènes d'intérêt. De cette manière, une augmentation du pouvoir protecteur a pu être mise en évidence dans divers modèles animaux.

Puisque l'immunité à médiation cellulaire, impliquant à la fois les cellules T CD4+ et T CD8+, joue un rôle majeur dans la protection contre la tuberculose et que le BCG n'active que très faiblement les cellules T CD8+, Grode et al. ont développé une souche recombinante de BCG sécrétant la listériolysine de *Listeria monocytogenes*, afin d'accroître la stimulation de ces cellules. En facilitant l'évasion de la bactérie du phagosome des cellules hôtes infectées, la production de cette toxine permet de favoriser l'accès des antigènes mycobactériens au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. Il a ainsi été montré que la stimulation plus efficace des lymphocytes T CD8+ conduit à une augmentation du pouvoir protecteur dans différents modèles murins d'infection.

Une autre piste consiste à atténuer génétiquement la virulence de *M.tuberculosis* tout en conservant un pouvoir protecteur supérieur à celui du BCG. Différentes tentatives se sont soldées par des échecs. Néanmoins, la construction d'un mutant porteur du gène *phoP* inactivé s'est révélée intéressante. Ce mutant induit une protection significativement plus importante que celle offerte par le BCG dans un modèle cobaye infecté par de fortes doses de *M. tuberculosis* virulent. Afin d'éviter tout phénomène de réversion, une seconde mutation devra maintenant être introduite avant que les premiers essais cliniques chez l'homme ne puissent être réalisés [43,44].

2.2 Les nouveaux vaccins acellulaires

Parmi les nouvelles voies vaccinales antituberculeuses qui s'ouvrent actuellement, l'utilisation d'extraits mycobactériens inactivés ou d'antigènes purifiés constitue une alternative au développement de vaccins vivants.

Récemment, il a été montré que l'administration de liposomes contenant des bactéries *M. tuberculosis* fragmentées et détoxifiées permet de raccourcir le traitement par chimiothérapie de la tuberculose latente dans des modèles animaux [43]. L'utilisation de ce candidat vaccin, appelé RUTI, serait destiné à des sujets déjà infectés par *M. tuberculosis* dans le but de diminuer leur risque de réactivation. En 2011, Il faisait l'objet de premiers essais cliniques chez l'homme.

Les membres du complexe antigène 85 de *M. tuberculosis* sont parmi les premiers antigènes candidats à avoir démontré une certaine efficacité dans différents modèles expérimentaux (souris, cobaye). Ces antigènes ont été testés dans de nombreuses formulations, y compris sous forme d'ADN nu. L'une des formulations les plus prometteuses correspond à l'utilisation d'un virus nommé MVA (pour « modified vaccinia Ankara ») exprimant l'antigène 85A. Ce vaccin MVA85A a déjà fait l'objet de nombreux essais cliniques, notamment dans des pays à haute endémicité, et chez des sujets déjà infectés par *M. tuberculosis* ou vaccinés par le BCG. Il s'est avéré sûr et très immunogénique chez l'homme, capable d'induire une bonne réponse cellulaire, y compris via l'activation de cellules T CD4+ polyfonctionnelles, c'est-à-dire capable de produire plusieurs cytokines à la fois [43]. Cependant, seuls des essais cliniques d'efficacité de phase III permettront de savoir si ce type de vaccin est réellement plus protecteur que le BCG.

Un certain nombre d'autres antigènes protéiques de *M. tuberculosis* sont également à l'étude, dont l'ESAT-6 (early secreted antigen) codé par la région RD1.

Cet antigène a été fusionné à l'antigène 85B. La protéine chimère résultante, appelée Hybrid 1, induit une bonne réponse protectrice chez l'animal lorsqu'elle est formulée avec l'adjuvant IC31. Elle est actuellement testée dans les premières phases cliniques chez l'homme. D'autres protéines hybrides sont en cours d'étude [43,44], comme par exemple Mtb72F (*M. tuberculosis* 72F), composée de trois fragments provenant des protéines Rv0125 et Rv1196. Il a été montré que la fusion Mtb72F, formulée avec l'adjuvant AS02A, induit une réponse immunitaire protectrice chez l'animal. Ce candidat vaccin a par ailleurs été testé dans les premiers essais cliniques chez l'homme. Il s'est avéré sûr, provoquant simplement quelques réactions locales jugées acceptables. Il s'est montré également immunogénique, capable d'induire une réponse anticorps spécifique, ainsi que des réponses cellulaires dirigées contre les différentes parties de la protéine hybride. D'autres essais cliniques sont prévus.

Hormis les quelques candidats ayant déjà réussi à passer la barre des premiers essais cliniques, un certain nombre d'autres antigènes ont montré des propriétés prometteuses. L'étude des mécanismes de virulence, en particulier des étapes de dissémination extra pulmonaire et de latence, a permis de découvrir la HBHA (pour « heparin-binding haemagglutinin »), une adhésine présente à la surface de *M. tuberculosis*. Cette protéine est fortement reconnue par les lymphocytes T des personnes présentant une tuberculose latente. En revanche, elle induit une réponse cellulaire beaucoup plus modeste chez les patients ayant développé une tuberculose active. Puisque la plupart des infections latentes ne réactivent jamais, on peut supposer que la réponse immunitaire induite chez ces sujets les protège

contre la maladie. Par conséquent, la réponse dirigée spécifiquement contre la HBHA pourrait participer à cette protection.

Les modèles murins ont en effet montré que la HBHA est un antigène protecteur capable d'accroître le niveau de protection induit par le BCG. Un plan de développement clinique est actuellement mis en place mais la difficulté majeure réside dans le fait que cette protéine subit une modification post-traductionnelle qui est essentielle pour le maintien de ses propriétés immunoprotectrices. La (les) enzyme(s) responsable(s) de cette modification reste(nt) encore à identifier mais elle(s) s'avère(nt) spécifique(s) des membres du complexe *M. tuberculosis*. De ce fait, la HBHA utilisée à des fins vaccinales doit être purifiée au départ de mycobactéries.

Des antigènes non protéiques peuvent également constituer des candidats vaccins intéressants, Les sulfoglycolipides, notamment sont de puissants antigènes reconnus par les cellules T après présentation par des molécules de type CD1. Ce type de présentation se retrouve chez l'homme et le cobaye, mais n'existe pas chez la souris qui est dépourvue du marqueur CD1.

Les cellules T activées de façon spécifique par les sulfoglycolipides sont capables de produire de l'IFN-g, reconnaissent les cellules infectées par *M. tuberculosis* et exercent un effet bactéricide sur les mycobactéries intracellulaires. Les sulfoglycolipides ont montré leur effet protecteur dans le modèle cobaye. Des dérivés proches de ces molécules peuvent être synthétisés chimiquement en grandes quantités, ce qui les rend attractifs pour un développement vaccinal [43].

3. Vaccin contre le paludisme

Le paludisme (malaria) est de loin la plus importante des maladies tropicales. On estime que 350 à 500 millions de personnes en sont affectées

dans le monde et qu'il provoque la mort d'environ un million de personnes chaque année, surtout parmi les enfants de moins de cinq ans en Afrique sub-saharienne, en Inde et en Asie du Sud-Est [45]. Il est responsable d'anémies et de retards physiques et mentaux chez ceux qui survivent, mais aussi d'avortements et de naissances prématurées chez la femme enceinte.

La difficulté de la mise au point d'un vaccin contre le paludisme tient tout d'abord à la complexité du parasite et de ses cycles de développement. Le Plasmodium est inoculé par l'anophèle vecteur sous la forme de sporozoïtes, qui montrent une grande affinité pour les hépatocytes. Ceux-ci se réfugient dans le foie dans les 30 minutes qui suivent leur injection dans le sang par le moustique et s'y multiplient. C'est la phase hépatique ou pré érythrocytaire de la maladie.

Elle aboutit à la production d'une autre forme du parasite, les mérozoïtes, qui vont s'attacher aux globules rouges, y pénétrer, s'y multiplier puis les faire éclater, libérant ainsi de nouveaux merozoïtes prêts à infecter de nouvelles hématies. Le processus se répète selon un cycle de 48 à 72 heures, s'accompagnant des épisodes cycliques de fièvre aiguë qui caractérisent la maladie, c'est la phase érythrocytaire ou asexuée du cycle. La troisième phase ou phase sexuée, survient lorsque les merozoïtes se différencient en gamétocytes, lesquels, une fois ingurgités par un moustique lors d'un repas sanguin, se recombinent chez l'insecte pour générer un zygote dont la maturation engendrera une nouvelle génération de sporozoïtes prêts à réinitier le cycle.

La plupart des vaccins en développement visent *P. falciparum*, (*plasmodium falciparum*) qui est responsable des formes les plus graves de la maladie et de l'essentiel de la mortalité infantile. Mais le génome du Plasmodium comporte plus de 5000 gènes, sa complexité est immense par rapport au génome des bactéries et il est très difficile de déterminer quels

sont parmi ces gènes ceux qui codent pour des antigènes qu'il conviendrait d'utiliser dans un vaccin.

Les différents stades de développement du parasite s'accompagnent de surcroît de modifications antigéniques substantielles : les antigènes de surface du sporozoïte ne sont pas les mêmes que ceux des mérozoïtes, eux-mêmes différant de ceux des gamétocytes. Pour compliquer le tout, ces antigènes existent souvent sous plusieurs formes alléliques (haplotypes) et leurs épitopes sont en règle générale éminemment variables.

Le vaccin anti malaria dont le développement est le plus avancé aujourd'hui est le vaccin RTS,S, qui est dirigé contre la phase pré érythrocytaire du parasite. Ce vaccin est constitué d'une protéine fusion réunissant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) et la portion C-terminale de la protéine de surface du sporozoïte (circumsporozoite protein, CSP), le tout formant des particules pseudovirales qui sont mélangées à l'adjuvant huileux AS02 de Glaxo- Smithkline Biologicals. Testé en phase IIb chez plus de 2000 enfants de un à quatre ans au Mozambique, le vaccin RTS,S a montré une efficacité de protection de 57 % contre les formes graves de la maladie (48,6 % après 18 mois et 38 % encore après quatre ans de suivi) et une protection moindre mais significative (30—35 %) contre tout épisode de paludisme [44,46]. Diverses autres études cliniques du RTS,S ont été effectuées et l'étude pivot de phase III a débuté en mai 2009. Il s'agit d'une étude [46] multicentrique, contrôlée, randomisée, en double insu, conduite dans 11 centres répartis dans sept pays d'Afrique subsaharienne représentant différentes conditions de transmission du paludisme. Jusqu'à 16 000 enfants, regroupés dans deux tranches d'âge (6-12 semaines et 5-17 mois lors la première vaccination), participeront à l'étude et seront suivis pendant 32 mois. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de RTS,S/AS01E contre les accès palustres. Les

objectifs secondaires établiront, parmi d'autres critères importants de santé publique, l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave, l'anémie sévère, les hospitalisations et la mortalité dus au paludisme. L'analyse des résultats par site permettra d'estimer l'efficacité du vaccin au travers des différentes conditions de transmission du paludisme. L'évolution de l'efficacité du candidat vaccin sera étudiée durant les 32 mois de suivi, et le bénéfice potentiel d'une dose de rappel de RTS,S/AS01E sera évalué chez un sous-groupe de participants. Enfin, l'impact de la co-administration de RTS,S/AS01E avec les vaccins actuels du Programme Elargi de Vaccination(PEV) et ceux qui devraient être inclus dans le PEV prochainement, comme le vaccin contre les rotavirus et le vaccin pneumococcique conjugué, sera également évalué lors des études de phase.

Plusieurs groupes de recherche se sont concentrés [27], par ailleurs, sur la phase érythrocytaire du cycle du parasite, dans le but de développer des vaccins susceptibles de faire diminuer la parasitémie et de protéger les personnes infectées des conséquences les plus graves de leur infection.

La principale difficulté de la mise au point de ces vaccins réside en la multiplicité et la variabilité des antigènes candidats : les protéines de surface des mérozoïtes (merozoïte surface proteins [MSP]-1, MSP-2, MSP-3), l'antigène de membrane apicale (apical membrane antigen [AMA]-1), l'antigène de surface des érythrocytes infectés (ring-stage infected erythrocyte surface antigen, RESA), et les protéines riches en glutamate (glutamate-rich protein, GLURP) ou en résidus sérine (serine repeat antigen, SERA) sont en 2009 les principaux candidats .

Un vaccin sous-unité combinant les antigènes RESA, MSP-1 et MSP-2, développé en Australie sous le nom de combinaison B vaccine a entraîné une baisse de 62 % de la parasitémie chez des enfants de cinq à neuf ans en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les très nombreux autres candidats n'en sont

pour la plupart encore qu'au stade des études cliniques de phase I, voire même parfois seulement au stade préclinique [44].

Mais pour éliminer complètement le paludisme, il faudra disposer sans doute de vaccins de deuxième génération, induisant une réponse contre les différents stades du cycle du parasite, et d'une efficacité d'au moins 80 %.

Le vaccin Pfs25-EPA/Alhydrogel développé par le groupe du Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology du National Institute of Allergy and Infectious Diseases utilise la protéine Pfs25 (protéine de surface de l'ookinète, forme du Plasmodium qui envahit le tube digestif du moustique) pour induire chez le sujet vacciné des anticorps empêchant sa maturation (au stade oocyste) chez le moustique. Pour rendre cette protéine immunogène, les chercheurs l'ont conjuguée à l'exoprotéine de *Pseudomonas aeruginosa* (EPA) et associée à un adjuvant à base d'alun. Une première étude de Phase I a été réalisée pour déterminer la tolérance et l'immunogénicité de ce vaccin administré suivant un schéma à trois doses chez une trentaine de volontaires de 25 à 50 ans (34 ans de moyenne d'âge) n'ayant jamais été infectés par le parasite. La tolérance a été jugée satisfaisante avec, néanmoins, sur le plan biologique une anémie chez 15 sujets et des perturbations modérées de l'hémogramme chez neuf sujets [39].

Une étude de phase IB [39] est en cours au Mali explorant la tolérance et l'immunogénicité du vaccin dans les conditions de terrain. La capacité à bloquer la transmission sera évaluée en fonction de la réduction des oocystes chez le moustique.

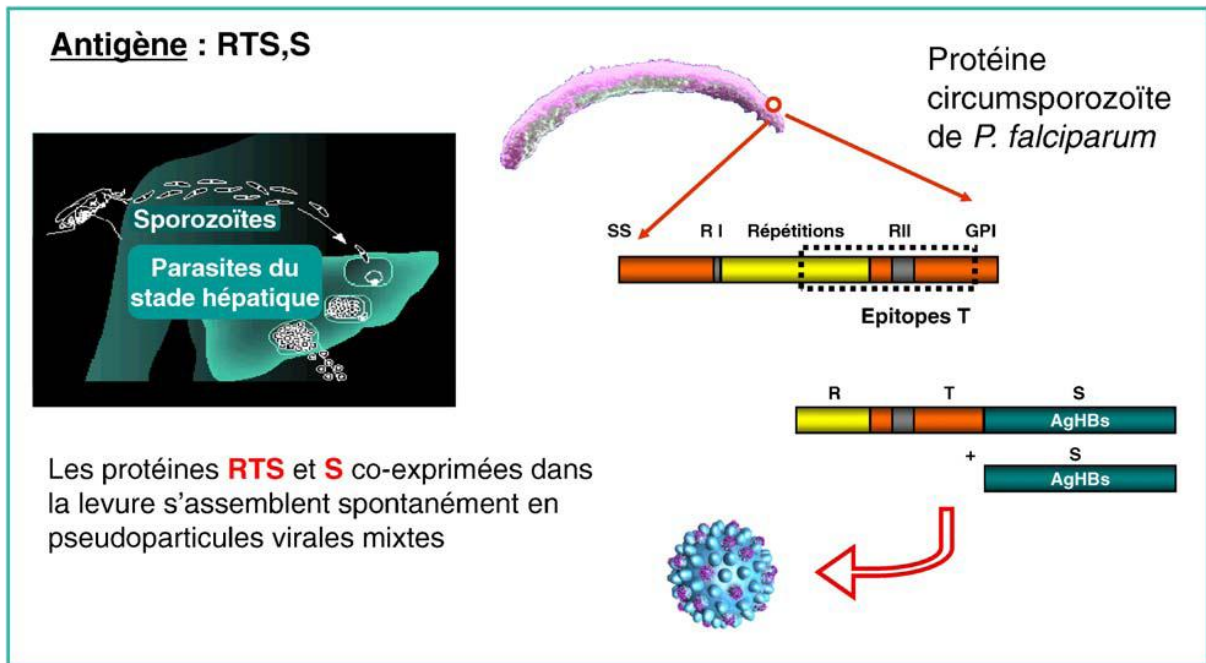


Figure 5 : L'antigène vaccinal RTS, S [46]

4. Vaccins contre le sida

Depuis la découverte du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), les mécanismes de l'infection ont été explorés afin de développer des thérapeutiques adaptées. Ces recherches, encore insuffisantes, n'ont pas abouti à déterminer par quelle nouvelle voie induire une protection efficace, après l'échec de nombreux candidats vaccins.

Un premier point important dans les difficultés rencontrées est la limite en modèles animaux [47]. Le chimpanzé est infecté par le VIH mais sans développer de maladie sida, sans doute du fait de l'hypervariabilité du virus, d'une part, et de la sélection exercée par le chimpanzé, d'autre part. Cet animal n'est donc pas un bon modèle.

Le modèle macaque, quant à lui, développe une maladie similaire au sida, mais il est infecté par le virus de l'immunodéficience simienne (VIS), et non

par le VIH. Un candidat vaccin, prometteur chez cet animal, le serait-il chez l'homme ? C'est cependant le meilleur modèle animal actuel.

La recherche vaccinale conduit à construire différents candidats vaccins, correspondant aux principaux sous-types viraux présents dans le monde, et à mener de nombreux essais cliniques.

Entre 1987 et 2007, il a existé plus de 95 essais de phases I et II, avec plus de 30 candidats vaccins. Ces essais n'ont mis en évidence ni effets secondaires, ni effet toxique. Malheureusement, la réponse à la médiation cellulaire reste modérée et souvent transitoire et l'on n'a pas observé jusqu'à maintenant de production d'anticorps suffisamment protecteurs^[48].

En 2003 le premier essai de phase I mettait en évidence le caractère inefficace du candidat qui était alors la glycoprotéine recombinante d'enveloppe gp120, on notait la présence d'anticorps antigp120, sans aucune action neutralisante et aucune protection ^[28,48].

Le premier résultat de phase IIB date de fin 2007, il s'agissait d'un vaccin recombinant adénovirus, avec les gènes gag, pol et nef de VIH1. C'est le constat d'une diminution de charge virale observée chez le macaque qui était à l'origine de cet essai. Malheureusement, chez l'homme, il a dû être interrompu rapidement car non seulement il s'avérait non efficace mais il semblait induire au sein d'un groupe de volontaires une facilitation de l'infection.

Le dernier essai largement évoqué dans la presse est le RV144 en Thaïlande sur plus de 6 000 volontaires. Le candidat vaccin utilise un canarypox (virus de la variole du canari), dans lequel ont été insérés les gènes gag, protéase, l'enveloppe de sous-type E. La stratégie vaccinale se déclinait en deux temps : initier une première réponse immunitaire avec

canarypox puis “revenir” dans un deuxième temps avec l’enveloppe recombinante. Cet essai a montré une très modeste efficacité, de l’ordre de 30 %, bien en-deçà des espoirs suscités [48,49].

Devant ces résultats décevants, les équipes de chercheurs se demandent par quelle nouvelle voie induire une protection efficace. Ne faut-il pas repartir de l’actuelle meilleure connaissance de la pathogenèse, sachant que la transmission se fait de cellule à cellule, et que le VIH affecte les fonctions des principaux acteurs de l’immunité ? Il faut sans doute chercher à mieux comprendre les interactions complexes et les multiples constituants de l’hôte et du virus, et cela surtout pour toucher préférentiellement les réservoirs viraux, établis très tôt après l’infection. On sait également qu’une activation immune chronique s’installe très rapidement après l’infection (quelques jours), sans doute faudrait-il agir à ce niveau-là ?

On sait encore que le VIH entraîne la destruction des cellules T CD4 intestinales, induisant alors une translocation microbienne intestinale, qui joue sans doute un rôle dans l’activation immune chronique observée.

Comment avancer ? L’Institut Pasteur travaille depuis 2010 sur deux modèles de protection contre l’évolution vers le sida, basés sur la notion de contrôleurs d’élite [39]. Les contrôleurs d’élites sont des patients positifs au VIH depuis 10 à 15 ans, mais avec une charge virale quasiment nulle, et cela sans avoir jamais reçu de thérapie. Il s’agit d’un contrôle naturel de la multiplication virale. Leurs réservoirs viraux sont relativement plus faibles que ceux des autres patients. Ces contrôleurs d’élite induisent-ils une entrée plus lente du virus dans les cellules ? Cette hypothèse ne s’appliquerait pas à tous apparemment. Le plus souvent, ce contrôle correspondrait à une réponse des cellules T CD8 optimale, y compris au niveau des muqueuses, avec une fréquence augmentée de HLA (Human Leucocyte Antigen) B57 et 27.

A la question les cellules de ces contrôleurs d'élite sont-elles surinfectables ? ». La réponse est oui ; cependant l'addition des cellules CD8+ entraîne un contrôle de cette infection. Vis-à-vis de ce contrôle par les cellules CD8+, il existe deux groupes de contrôleurs d'élites : les forts répondeurs, majoritaires, et les faibles répondeurs, plus minoritaires. Le niveau d'activation des cellules CD8+ des faibles répondeurs est très inférieur à celui des forts répondeurs, et il existe un phénotype mémoire chez ces faibles répondeurs, qui n'existe pas chez les forts répondeurs.

Y a-t-il une absence de stimulation antigénique chez ces faibles répondeurs, impliquant alors un autre mécanisme de contrôle ? La réponse est donnée par l'étude des rebonds en charge virale plasmatique chez les deux types de répondeurs. Il n'est jamais observé de rebond en charge virale chez les faibles répondeurs, tandis que chez les forts répondeurs, l'hypothèse est avancée que la réponse des cellules CD8+, essentiellement de type gag, s'explique par une stimulation antigénique persistante. Et pourtant ces faibles répondeurs ont un contrôle extrêmement efficace de la multiplication virale. Alors s'agit-il d'un virus à fitness réduite ? ou d'une Réponse immunitaire innée ?

Sur un autre plan, plus récemment La biotech Théravectys^[50] a obtenu des agences sanitaires française et belge l'autorisation d'un essai clinique de phase 1/2 d'un candidat-vaccin thérapeutique, premier essai vaccinal dans le monde basé sur un vecteur lentivirus. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France et l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments) en Belgique ont donc autorisé l'expérimentation chez l'homme de ce vaccin anti- VIH. Pour Théravectys, ce feu vert est une étape importante de son développement, puisque la biotech sera la première société au monde à recourir à ce type de vecteur, dans 4 essais en France et 2 en Belgique, 36 patients au total.

Pour le Pr Odile Launay (Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur, Hôpital Cochin, Paris), coordinatrice de l'essai, cette étude devrait confirmer les données précliniques et la capacité du candidat-vaccin, basées sur la recherche fondamentale menée à l'Institut Pasteur, à induire une réponse immunitaire contre le VIH.

Ce premier essai humain évaluera sécurité et tolérance, qualité et intensité de la réponse immunitaire au vaccin de Théravectys. À terme, le vaccin pourrait permettre aux patients traités par ARV (antirétroviraux) de suspendre le traitement de façon prolongée, voire permanente.

Pour la biotech, l'usage d'un vecteur lentiviral vise à développer une nouvelle génération de vaccins, car contrairement aux autres vecteurs de transfert de gènes, les vecteurs lentiviraux ont la capacité unique d'induire une réponse immunitaire cellulaire forte, soutenue et diversifiée, qui devrait aider à éliminer les cellules infectées par le VIH. Ceci pourrait être démontré dans l'année, selon le Dr Cécile Bauche, directeur scientifique de Théravectys.

Conclusion

La recherche vaccinale constitue un sujet d'actualité à travers le monde, ceci car les vaccins ont permis le recul de nombreuses maladies à travers l'histoire.

La compréhension des phénomènes immunologiques induits par les vaccins ainsi que les sciences nouvelles telle que la biotechnologie, la virologie... ont permis ces dernières décennies le développement de nouveaux types de vaccins. On observe la production de vaccins plus efficaces et/ ou à effets secondaires réduits ou encore une facilitation de l'observance du fait des associations vaccinales qui sont produites.

Le monde scientifique est aujourd'hui dans l'attente de vaccins contre le paludisme, le sida ; les plus grands laboratoires mondiaux procèdent à des recherches et à des essais cliniques sur toutes les pistes qui peuvent être prometteuses. Plusieurs échecs ont été essuyés car de nombreuses zones d'ombres existent encore dans la compréhension de certains germes ou souvent c'est la complexité de ces germes que les chercheurs n'arrivent pas à cerner.

Il faudrait sans doute une meilleure connaissance des germes pour une bonne sélection des antigènes candidats qui seront capables de donner des résultats plus intéressants.

A ce stade, il est trop tôt pour espérer prévenir des affections comme le sida, le paludisme ou encore la grippe mais les résultats obtenus bien que maigres permettent de maintenir le cap dans les recherches. Qui sait, peut-être obtiendra-t-on un vaccin contre le VIH en arrivant à empêcher l'entrée du virus dans les cellules ?

RESUME

Résumé

Titre : Vaccins et Vaccination

Auteur : MAMOUDOU HAMA Rachida

Mots clés : vaccins-vaccination-recherche vaccinale

L'histoire de la vaccination remonte à l'antiquité ; à cette époque déjà des constats empiriques que certaines maladies ne pouvaient se contracter plus d'une fois permirent de conclure en l'installation d'une probable immunité chez les malades. C'est surtout avec Jenner, puis Pasteur qu'un grand pas fut franchi dans la compréhension des mécanismes de l'immunisation, puis les premiers types de vaccins furent mis au point.

Ces vaccins, dits classiques sont constitués soit par des germes vivants atténués par mise en culture dans des conditions défavorables ou par voie chimique, soit par des germes tués gardant leur pouvoir antigénique ou enfin par des fractions antigéniques purifiées. Les nouvelles technologies ont permis à ce jour le développement de nouveaux types de vaccins (Vaccins à ADN, vecteurs vivants recombinants, VLP, plasmovLP, Vaccins cellulaires) dont les caractéristiques principales sont une bonne immunogénicité et une meilleure tolérance.

Une fois administrés, les vaccins font appel au système immunitaire où la coopération entre les différents types de cellules permet la formation d'anticorps et l'installation d'une mémoire immunitaire durable suivant les rappels. Les vaccins ayant fait leurs preuves dans le recul de nombreuses maladies, ils sont de nos jours regroupés en calendriers applicables à des catégories de population surtout que les effets secondaires sont le plus souvent minimes ou rares et l'efficacité est parfois remarquable.

La recherche vaccinale est en cours, la dernière décennie a vu l'apparition de nouveaux vaccins (vaccins contre les rotavirus, contre le papillomavirus...) qui se sont montrés efficaces et sûrs. L'actualité des recherches se focalise sur de grandes pandémies comme le sida, le paludisme, de nombreuses pistes basées sur les nouvelles technologies sont explorées mais des résultats tangibles tardent à poindre.

Summary

Title: Vaccines and Vaccination/Immunization

Author: MAMOUDOU HAMA Rachida

Keywords: vaccines-vaccination-vaccine's research

The history of Vaccination dates back to antiquity, already at that period empirical observations showed that some diseases could not be contracted more than once: this has given hope to a probable immunity in patients. Thus, it was especially with Jenner and Pasteur that the mechanism of immunization was understood and developed, this led after to work out the first types of vaccines.

These vaccines called classics are consisted either with live attenuated germs by culture in adverse conditions or chemically, or killed germs with their antigenic power or finally by purified antigenic fractions. The new technologies allow nowadays the development of new types of vaccines (DNA, live recombinant vectors, VLPs, plasmovLP, cell vaccines) whose main characteristics are a good immunogenicity and improved tolerance.

Once administered, vaccines involve the immune system where the cooperation between the different types of cells allows the formation of antibodies and the installation of a long-lasting immune's memory following reminders. Vaccines have been proven in the decrease of many diseases, they are nowadays grouped in applicable schedules to categories of population and especially the side effects are usually minimal or rare and efficiency is sometimes remarkable.

Vaccine's research is underway; the last decade has seen the emergence of new vaccines (vaccines against rotavirus, against HPV ...) which are as effective and safe. The current research focuses on major pandemics such as AIDS, malaria, many tracks based on new technologies are explored but tangible results are slow to be achieved.

ملخص

العنوان: اللقاحات والتطعيم

المؤلف: رشيدة مامادو هما

الكلمات الرئيسية: اللقاحات – التلقيح – بحوث اللقاحات

يعود تاريخ التطعيم إلى العصور القديمة. منذ تلك العصور أوضحت نتائج تجريبية أن بعض الأمراض لا يمكن أن يصاب بها المرء أكثر من مرة، وذلك يدل على وجود حصانة محتملة لدى المرضى. الخطوة الكبيرة في فهم آليات التطعيم قد حصلت من خلال أعمال جينر وباستور على وجه الخصوص، ومن ثم، تم تطوير أنواع اللقاحات الأولى.

هذه اللقاحات المسماة بـ "الكلاسيكية" تتكون إما من الكائنات الحية الموهنة تحت ظروف زراعية غير مواتية أو عن طريق المواد الكيميائية، إما عن طريق قتل الجراثيم مع الحفاظ على المستضدات وأخيرا عن طريق تكسير المستضدات المنتقاة.

التكنولوجيات الحديثة مكنت من تطوير أنواع جديدة من اللقاحات (لقاحات الحامض النووي، ناقلات المؤتلف الحية، VLP، plasmovLP، لقاحات خلوية). أهم خاصيات هذه اللقاحات هي جودة المناعة وارتفاع التسامح.

مباشرة فور تعاطيها، تتصل اللقاحات بجهاز المناعة، حيث التعاون بين أنواع مختلفة من الخلايا يسمح بتكوين الأجسام المضادة وتركيب ذاكرة المناعة طويلة الأمد. بعد أن أثبتت اللقاحات فعاليتها في تراجع العديد من الأمراض، تم تجميعها في الوقت الحاضر على شكل جداول تنطبق على فئات من السكان، خصوصا الآثار الجانبية عادة ما تكون قليلة أو نادرة والكفاءة تكون ملحوظة في بعض الأحيان.

بحوث اللقاحات ما زالت جارية. وقد شهد العقد الماضي ظهور لقاحات جديدة (لقاحات ضد الفيروسات العجلية، ضد فيروس الورم الحليمي البشري ...) والتي أثبتت فعاليتها سلامتها. وتتركز البحوث الحالية على الأوبئة الكبرى مثل الإيدز والملاريا. هناك العديد من السبل المدروسة والتي تستدعي التكنولوجيات الحديثة .. إلا أن النتائج الملموسة بطيئة في الظهور.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

[1]. N. Guérin. Histoire de la vaccination : de l'empirisme aux vaccins recombinants. La revue de la médecine interne 2007 ; 28 : 3 – 8.

[2]. Beytout. J, Laurichesse H et Rey M. vaccinations. Encycl Med chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 2001 : 14.

[3]. F. Denis, M. C. Ploy. Stratégies de recherche et de développement, illustrées par les nouveaux vaccins. Annales pharmaceutiques Français 2009 ; 67 : 198 – 202.

[4]. Nizar Ajjan. Les différents types de vaccins et leurs histoires. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 3-8.

[5]. N.Guérin. Vaccinations. EMC-Pédiatrie 2005 ; 2 : 65-95.

[6]. I.Kusters. Vaccins du futur : nouvelles technologies. Journal de pédiatrie puériculture 2001 ; 14 : 370-379.

[7]. Bertrand Bellier. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires décembre 2009 ; 417 : 69 – 77.

[8]. Nizar Ajjan. Bases immunologiques de la vaccination. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 9 – 25.

[9]. Nicolas CLERE. La vaccination, véritable enjeu de santé publique. Actualités pharmaceutiques janvier 2013 ; 522 : 39 – 41.

[10]. J. Haensler. Introduction aux nouveaux adjuvants vaccinaux et à leur rôle dans la vaccination antigrippale. Annales Pharmaceutiques Françaises 2013 ; 71 : 104 – 108.

[11]. Jordan MB, Mills D, Kappler J, et al. Promotion of B cell immune responses via an alum induced myeloid cell population. Science 2004; 304: 1808 – 10.

[12]. Nizar Ajjan. Calendrier des vaccinations. La vaccination : Manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 33 – 48.

[13]. 5 Vaccination. Guide pratique de la consultation pédiatrique 2012 ; 103-128.

[14]. G. Brousse. Vaccinations. Traité de médecine Akos 2006. 7 – 1060 : 1 – 12.

[15]. Sébastien Faure. Vaccins (2/2). Actualités pharmaceutiques septembre 2013 ; 528 : 57 – 60.

[16]. Nizar Ajjan. Vaccination et médecine du travail. La vaccination : Manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 127 – 132.

[17]. Nizar Ajjan. Vaccination en milieu militaire. La vaccination : Manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 135 – 137.

[18]. M. Cadoz. Objectifs et finalité des essais cliniques. Les essais vaccinaux chez l'enfant sain : de l'éthique à la pratique 1992 ; 1992.

[19]. F. Fuchs, C Janot. Certification des vaccins en France : de l'évaluation au contrôle. Virologie 1998 ; 2 (n°spécial) : 121-129.

[20]. N. Guérin, N Ajjan. Vaccinations. Encyclopédie médico-chirurgicales, Pédiatrie,4-002-B-50,1995 : 1-18.

[21]. Institut de veille sanitaire. Epidémiologie des maladies infectieuses en France : situation en 1997 et tendances évolutives récentes. Bulletin épidémiologique annuel 1999 ; 1-192.

[22]. Nizar Ajjan. Efficacité des vaccinations. La vaccination : Manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 175-196.

[23]. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward global eradication of poliomyelitis. Morbidity Mortality Weekly report 2003; 52: 366-369.

[24]. Organisation mondiale de la santé. Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, plan stratégique 2004-2008. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2004 ; 79 : 53-54.

[25]. Rose-Marie Leblanc. Faut-il avoir peur des vaccins ? OptionBio 2010 ; 439 : 8-9.

[26]. B. Soubeyrand. Tolérance des vaccins : faits et spéculations. Médecine et maladies infectieuses 2003 ; 33 : 287 – 299.

[27]. Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations 1999.

[28]. Nizar Ajjan. Acquisitions récentes en matière de vaccination et vaccins du futur. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 207 – 301.

[29]. M. François et al. Hepatitis B virus vaccination by French family physicians. Médecine et maladies infectieuses 2011 ; 41 : 518-525.

[30]. Céline Pulcini et al. Factors associated with vaccination for hepatitis B, pertussis, seasonal and pandemic influenza among French general practitioners : A 2010 Survey. Vaccine 2013; 1-7.

[31]. H. Partouche et al. Vaccination des nourrissons contre l'hépatite B : connaissances, opinions et pratiques des médecins généralistes de l'Est parisien en 2009. Archives de pédiatrie 2012 ;19 : 111-117.

[32]. Paul Erlich, Philippe J, Sansonetti. Infections intestinales aiguës. Vaccins actuels et futurs. Presse médicale 2013 ; 42 : 93 – 101.

[33]. OMS.UNICEF.Banque Mondiale. Vaccins et Vaccination : la situation dans le monde, 3^{ème} édition, Genève, Organisation Mondiale de la Santé 2010 ; 1-236.

[34]. E. Dubé et al. Canadian paediatrician's opinions on rotavirus vaccination. *Vaccine* 2011 ; 29 : 3177-3182.

[35]. J.Monsonego. Prévention du cancer du col utérin(I) : apport du dépistage, récent progrès et perspectives. *Presse médicale* 2007 ; 36 : 92-111.

[36]. Cécile Badoual et al. Le papillomavirus n'attaque pas que les femmes. *Revue Francophone des Laboratoires* février 2013 ; 449 Bis : 50 – 93.

[37]. I. Bourgault-Villada. Vaccination anti-papillomavirus humain : principes et état d'avancement. *La revue de médecine interne* 2007 ; 28 : 22 – 27.

[38]. J. Monsonego. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2006 ; 34 : 189-201.

[39]. M. Aubert et al. Actualités en matière de recherche vaccinale. Compte rendu de la 15^{ème} conférence annuelle sur la recherche vaccinale organisée par la National Foundation for Infectious Diseases. *Archives de pédiatrie* 2013 ; 20 : 449-458.

[40]. H.Agut et al. La grippe est-elle encore le modèle des infections virales émergentes. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2010 ;25 : 241-251.

[41]. Esther Sacoun. Actualités sur les nouveaux vaccins antiviraux : grippe, papillomavirus,zona. OptionBio 2011 ;450 : 4-5.

[42]. C.Perronne. Actualités sur la vaccinologie en pathologie respiratoire. Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38 : 443-448.

[43]. C.Loht, C.Rouanet. Nouveaux vaccins antituberculeux. Archives de pédiatrie 2011 ; 18 : 1023-1027.

[44]. M. P. Girard. Vaccins du futur. Annales Pharmaceutiques Françaises 2009 ; 67 :203-212.

[45]. M.Lot. Quel avenir pour la recherche clinique sur le paludisme ? Revue Epidémiologique de Santé Publique 2005 ; 53 : 291-297.

[46]. J. Cohen et al. Le candidat antipaludique RTS,S/AS est entré en essais cliniques de phase III. Annales Pharmaceutiques Françaises 2010 ; 68 : 370-379.

[47]. S. Buchbinder et al. Vaccin anti-VIH : encore une déception. Lancet 2008 ; 372 :1881-1893.

[48]. Rose-Marie Leblanc. VIH : de la découverte du virus au vaccin.
OptionBio 2010 ; 443 : 10-11.

[49]. Olivier Rescanière. Vaccin sida, conférence entre optimisme et réalisme.
OptionBio 2010 ; 430 : 6.

[50]. Y. -M. D. Vaccin thérapeutique anti-VIH : ok pour la phase1/2.
OptionBio 2013 ; 486 :10.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,*
- *De ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْحَى بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي
وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي -

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 91

سنة: 2013

المقدمات والتطعيم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : رشيدة مامادو هما

المزودة في 23 يناير 1989 في زاندير (النيجر)

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اللقاحات - التلقيح - بحوث اللقاحات

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد : ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : مريم شادلي

أستاذة مبرزة في علم الجراثيم

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة