



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

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



**ANNEE : 2021**

**THESE N° : 67**

**LA VACCINATION, SON RÔLE DANS LA  
PRÉVENTION DES MALADIES INFECTIEUSES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle EDDERKAOUI Khadija  
Née le 25 Août 1995 à BENGUERIR**

**Pour l'Obtention du diplôme de  
Docteur en Pharmacie**

**MOTS CLÉS : Immunologie, Infection, Prévention, Vaccination, Vaccins**

**JURY**

**Pr. ZOUHDI MIMOUN**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**Pr. Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Pr. Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**JUGE**

**Pr. Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**JUGE**

**Pr. Mariama CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسبحناك يا معلم لنا  
إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
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 AbdelmajidBELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Toufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

*\* Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique	<u>Méd.Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique ___

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

#### ***Est***

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - ***Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D chargé Aff Acad.***

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie ***Dir.-Adj. HMI Mohammed V***  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

**\* Enseignants Militaires**



Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**



Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
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. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

**Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhousain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
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. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

**\* Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale\*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah \*

Pr. JEAIDI Anass\*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. LEMNOUER Abdelhay\*

Pr. MAKRAM Sanaa \*

Pr. OULAHYANE Rachid\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham \*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim\*

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie –Réanimation  
urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**\* Enseignants Militaires**



## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

**PROFESSEURS HABILITES**

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 05/03/2021*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***

# *Dédicaces*



*Je dédie cette thèse à...*

*Mes chers parents, ma très chère mère Mme Kabira BELHARHA,  
Mon cher père Mr Elmehdi EDDERKAOUI, Merci pour m'avoir  
donné la vie, Merci pour ces racines, ces valeurs, cet amour. C'est Grâce  
à vous si j'en suis là, Sans vous rien n'aurait été possible, je n'aurais pu  
surmonter le stress de ces longues années d'études. Que Dieu vous  
procure une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.  
Qu'ALLAH vous accorde le firdaws !*

*Ma grande sœur Mme Zineb EDDERKAOUI toujours près de moi  
pour tout le soutien inestimable et le réconfort. Tu as été toujours pour  
moi un grand support dans mes moments les plus difficiles et Vous  
m'avez entourée d'une grande affection. Qu'ALLAH te préserve*

*Mes chères sœurs HALIMA, ASMAE, OMAIMA et HOUDA. A  
mes chers frères, OUSSAMA, SOHAIB, AYMENE, ISMAIL,  
MOHAMED et ADAM. Je vous remercie pour tous les moments de  
joie et de fêtes que nous avons partagés, Je formule pour chacun de vous  
des vœux sincères pour la réalisation de vos ambitions les plus  
profondes.*

*A ELMEHDI, il n'y a pas de mot pour dire à quel point notre  
complicité, et notre entraide me sont chères. Merci pour la traduction,  
tes conseils m'ont toujours guidée, un très grand merci pour ton humour,  
ton dynamisme, ta bienveillance, et ton soutien malgré la distance.*

*Merci encore pour tes encouragements et ta motivation.*

*A tous mes Amies, Je vous remercie pour votre soutien tout le long de  
ces années de travail et pour les moments formidables qu'on a partagé.*

*Je vous en suis très reconnaissante.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect A tous mes Maîtres de l'enseignement primaire, de l'enseignement secondaire, supérieur qui m'ont imbibé de leur Savoir  
Que Dieu vous bénisse.*

*A tous mes camarades de la promotion 31ème pharmacie de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, Pour les bons moments qu'on a passés ensemble, Puisse Dieu vous procure, bonheur et une bonne réussite familiale et professionnelle  
Enfin j'aimerais bien dédier ce travail a tout pharmacien digne de ce nom  
A tous les patients du monde, Puisse DIEU vous accorder une bonne santé et longue vie.*

# *Remerciements*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*PROFESSEUR MIMOUN ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury et de juger notre travail. Pour plusieurs générations d'étudiants de notre faculté votre nom est synonyme, Cher Professeur, d'excellence, de compétence, et désir de mettre à la portée de vos disciples un enseignement simple efficace et complet. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos respects et notre gratitude.*



*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*PROFESSEUR, YASSINE SEKHSOUKH*

*Professeur de Microbiologie*

*Merci pour m'avoir orienté vers ce sujet qui m'a beaucoup intéressé.  
Merci de m'avoir aidé dans sa réalisation. Merci pour tous vos précieux  
conseils que vous m'avez donnés, de votre patience, votre disponibilité,  
de vos encouragements, tes remarques qui ont fait évoluer ce travail.  
Vous avez fait naître en moi un grand intérêt pour la vaccinologie.  
Votre dynamisme, votre compétence et votre rigueur ont suscité un  
profond respect et une grande admiration.  
Veuillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et notre  
profonde gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*PROFESSEUR Ahmed GAOUZI*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous en sommes très reconnaissant de bien vouloir porter intérêt à ce travail en acceptant de l'examiner et d'être membre de jury de cette thèse. Nous vous remercions pour votre bien accueil.*

*Soyez assuré de notre profonde considération.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE*

*PROFESSEUR SAIDA TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Nous vous remercions de votre enseignement et votre gentillesse, et nous vous sommes très reconnaissants de votre présence au sein de notre jury et de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire à l'expression de notre gratitude et de notre grand respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME LE  
PROFESSEUR MARIAMA CHADLI  
Professeur de Microbiologie*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites par votre accord de bien vouloir siéger parmi le jury de notre thèse. Votre savoir mis au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AAV** : virus adéno-associés
- ADN** : acide désoxyribo-nucléique
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- AT** : antitétanique
- BCG** : bacille de Calmette et Guérin
- BPF** : bonnes pratiques de fabrication
- CD** : cellules dendritiques
- CPA** : cellules présentatrices d'antigènes
- CpG** : cytosine-phosphate-guanine
- CTL** : lymphocytes T cytotoxiques
- DT** : antidiphtérique-antitétanique
- DTC3** : diphtérie-tétanos-coqueluche
- ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
- GABA** : l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- HA** : Hémagglutinine
- HAV** : virus de l'hépatite A
- HBV** : virus de l'hépatite B
- Hib** : Haemophilus influenzae de type b
- HPV** : virus Human Papillomavirus
- IC** : intervalle de confiance
- ID** : intradermique
- Ig** : immunoglobulines
- IM** : intramusculaire
- LED** : lupus érythémateux disséminé
- LTCD4** : lymphocytes T auxiliaires CD4+
- MERS-CoV** : syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- NA** : neuraminidase
- NSP** : protéines non structurales
- OM** : otite moyenne aiguë

**OMS** : organisations mondiale de la santé

**ORL** : sinusites, otites moyennes aiguës

**PAMP** : modèles moléculaires associés aux agents pathogènes

**PR** : polyarthrite rhumatoïde

**PRP** : polyribosyl ribitol phosphate

**PRR** : récepteurs de reconnaissance de formes

**RAM** : résistance aux antimicrobiens

**ROR** : anti-Rougeoleux - anti-Oreillons - anti-Rubéoleux

**SIDA** : syndrome d'immunodéficience acquise

**SRAS-CoV-2** : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

**SV** : sérotypes vaccinaux

**TLR** : adjuvants liés aux récepteurs à péage

**VLP** : virus-like particle

**VPI** : vaccin antipoliomyélitique inactivé

**VPO** : Vaccin Polio Oral

**VZV** : Varicella Zoster Virus



# LISTE DES ILLUSTRATIONS



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Les grandes étapes de l'histoire de la vaccination.....	8
<b>Figure 2</b> : Urticaire post-vaccinal.....	15
<b>Figure 3</b> : Différents types de vaccins .....	20
<b>Figure 4</b> : Les étapes de développement du vaccin .....	29
<b>Figure 5</b> : Les principales étapes de la production d'un vaccin .....	32
<b>Figure 6</b> : Mécanismes de défense de l'organisme(l'immunité innée et adaptative) .....	37
<b>Figure 7</b> :Immunité humorale.....	40
<b>Figure 8</b> : les classes d'anticorps sériques apparut au fil du temps après la vaccination initiale du VPO .....	42
<b>Figure 9</b> :Immunité cellulaire.....	43
<b>Figure 10</b> : Cas annuels déclarés de coqueluche dans le monde et couverture DTP3 1980-2019. ....	54
<b>Figure 11</b> : la couverture vaccinale du DTC3 et les cas de diphtérie dans le secteur public entre 1987 et 2010.....	59
<b>Figure 12</b> : Cheminement du virus rabique dans l'organisme .....	66
<b>Figure 13</b> : La répartition des enfants séropositifs et négatifs aux anticorps anti-hépatite A par âge (Marrakech – 2007).....	68
<b>Figure 14</b> : L'épidémiologie de la rougeole dans le monde en avril 2019 .....	79
<b>Figure 15</b> : Comparaison de l'efficacité des vaccins rougeoleux après une deuxième injection .....	81
<b>Figure 16</b> : Relations phylogénétiques de certains coronavirus d'importance médicale et vétérinaire. ....	88
<b>Figure 17</b> : Une chronologie de cinq pandémies depuis 1918 et des virus en circulation dans le monde par la suite.....	89
<b>Figure 18</b> : Modèle d'immunité induite par l'infection et la vaccination. ....	91
<b>Figure 19</b> : Efficacité de BNT162b2 contre le Covid-19 après la première dose .....	95

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I</b> : Contre-indications aux vaccins viraux, bactériens et polysaccharidiques .....	11
<b>Tableau II</b> : Fausses contre-indications liées à la vaccination.....	13
<b>Tableau III</b> : Avantages et limites des vaccins classiques .....	21
<b>Tableau IV</b> : Pouvoir protecteur du BCG contre diverses formes cliniques de tuberculose ...	51
<b>Tableau V</b> : Différence entre le VPO et VPI .....	62
<b>Tableau VI</b> : Les bénéfices de la vaccination contre la varicelle.....	70
<b>Tableau VII</b> : Variations du nombre de cas en fonction d'âge .....	71
<b>Tableau VIII</b> : L'impact de la vaccination universelle contre la varicelle sur le zona chez les enfants.....	72
<b>Tableau IX</b> : Complications de la Rougeole avant et après la vaccination .....	80
<b>Tableau X</b> : Efficacité des vaccins candidats contre la COVID-19.....	93
<b>Tableau XI</b> : Niveaux d'immunité collective pour certaines maladies évitable par la vaccination éradicables.....	99



# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Vaccination et vaccins</b> .....	3
1. Historique .....	3
1.1 Antiquité : La découverte de la vaccination.....	3
1.2 Variolisation : mère de la vaccination .....	3
1.3 Pasteur et le concept de l'atténuation .....	5
1.4 Découvertes de la fin du XIXe siècle .....	6
1.5 Début du XXe siècle.....	6
2. Généralités .....	8
2.1 Définitions et principe .....	9
2.2 Propriétés d'un vaccin .....	9
2.3 Contre-indications .....	10
2.4 Effets indésirables .....	13
2.5 Efficacité .....	15
3. Composants des vaccins.....	16
3.1 Antigène :.....	16
3.2 Vecteur :.....	17
3.3 Adjuvant :.....	17
3.4 Agent conservateur :.....	18
3.5 Stabilisateur :.....	19
4. Types des vaccins .....	19
4.1 Vaccins classiques .....	20
4.1.1 Vaccins vivants atténués.....	20
4.1.2 Vaccins inactivés ou inertes.....	21
4.1.2.1 Vaccins à germes entiers .....	22
4.1.2.2 Vaccins sous-unités(acellulaires).....	22
4.2 Vaccins de nouvelles technologies .....	24
4.2.1 Génie génétique .....	24
4.2.2 Vaccins à ADN .....	24
4.2.3 Vecteurs vivants recombinants .....	25

4.2.4 Pseudo-particules virales ou (VLP) .....	25
4.2.5 Plasmo VLP .....	26
4.2.6 Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques.....	26
4.2.7 Vaccins cellulaires .....	27
5. Fabrication et contrôle qualité .....	27
5.1 Essais cliniques.....	27
5.2 Obtention d'AMM.....	29
5.3 Production industrielle.....	30
5.3.1 Fabrication .....	30
5.3.1.1 Fabrication biologique .....	30
5.3.1.2 Fabrication pharmaceutique .....	33
5.3.2 Emballage .....	33
5.3.3 Stockage : .....	34
5.3.4 Expédition :.....	34
5.3.5 Contrôle qualité :.....	34
6. Calendrier nationale de vaccination .....	35
<b>II. Vaccination et bases immunologiques.....</b>	<b>36</b>
1. Système immunitaire.....	36
1.1 Immunité innée.....	37
1.2 Immunité adaptative .....	38
1.2.1 Immunité à médiation humorale .....	39
1.2.1.1 Immunoglobulines .....	40
1.2.1.2 Lymphocytes B.....	42
1.2.2 Immunité à médiation cellulaire .....	43
1.2.2.1 Lymphocytes T.....	44
2. Réponse vaccinale.....	45
2.1 Réponse primaire.....	45
2.2 Réponse secondaire .....	45
2.3 Mémoire immunitaire .....	46
2.4 Facteurs influençant la réponse vaccinale.....	46
<b>III. Vaccination et maladies infectieuses.....</b>	<b>47</b>

1. Maladies infectieuses .....	47
1.1 Prévention des maladies infectieuses.....	47
1.1.1 Hygiène, assainissement et éducation sanitaire .....	48
1.1.2 Dépistage .....	48
1.1.3 Chimio prophylaxies collectives.....	48
1.1.4 Lutte antivecteur .....	48
1.1.5 Vaccination .....	48
2. Vaccins et maladies cibles.....	49
2.1 Tuberculose .....	50
2.2 Hépatite B .....	51
2.3 Coqueluche.....	53
2.4 Tétanos.....	56
2.5 Infections invasives à Haemophilus influenzae de type b .....	57
2.6 Diphtérie .....	58
2.7 Poliomyélite .....	60
2.8 Infections invasives à pneumocoque .....	62
2.9 Infections invasives à méningocoque .....	64
2.10 Rage .....	65
2.11 Hépatite A .....	67
2.12 Varicelle .....	69
2.13 Zona .....	71
2.14 Grippe saisonnière .....	73
2.15 Rotavirus .....	75
2.16 Papillomavirus humains .....	76
2.17 Rougeole .....	79
2.18 Oreillons.....	82
2.19 Rubéole .....	83
2.20 Choléra.....	83
2.21 Encéphalite à tiques .....	84
2.22 Encéphalite japonaise .....	85
2.23 Fièvre jaune .....	85



2.24 Leptospirose .....	86
2.25 Typhoïde .....	86
2.26 Covid-19.....	87
3. Impact de la vaccination.....	96
3.1 Réduction de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies infectieuses.....	96
3.2 Éradication des maladies infectieuses .....	97
3.3 Immunité collective (du troupeau) .....	98
3.4 Réduction des infections secondaires qui compliquent les maladies évitables par la vaccination .....	99
3.5 Prévention du cancer.....	100
3.6 Prévenir la résistance aux antibiotiques.....	102
<b>Conclusion</b> .....	105
<b>ANNEXES</b> .....	111
<b>BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE</b> .....	117



# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La fin de l'année 2019 a vu apparaître une nouvelle pandémie de maladie infectieuse, appelée coronavirus 2019 ou Covid-19, ayant réalisé son potentiel de dissémination mondiale et causé d'ici plus de 150 millions de cas et plus de 3 millions de morts à l'échelle mondiale, la menace de ces nouvelles pandémies attire notre attention sur le rôle majeur de la vaccination comme un des pôles principaux de la médecine préventive.

Les maladies infectieuses constituent un problème universel, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que près d'un quart des décès dans le monde, soit près de 13 millions par an, est encore directement lié aux maladies infectieuses.

Afin de prévenir ces infections qui présentaient auparavant une morbidité et une mortalité élevées, et améliorer les résultats en matière d'investissement en faveur de la santé mondiale on trouve la vaccination, tout comme l'assainissement et l'eau potable, c'est une stratégie très efficace soit à l'échelle individuelle ou collective, résumée dans la citation de Stanley Plotkin : « The impact of vaccination on the health of the world's people is hard to exaggerate. With the exception of safe water, no other modality, not even antibiotics, has had such a major effect on mortality reduction and population growth »<sup>1</sup> .

La vaccination est définie comme l'administration d'une préparation antigénique contre un agent infectieux à un individu pour stimuler une réponse immunitaire pouvant le protéger des maladies naturelles: décès (tétanos ou rougeole) ou invalidités définitives (poliomyélite)[1].

Elle est considérée comme l'une des principales avancées scientifiques de XXe siècle. La découverte des vaccins a initié par l'éradication de la variole, une pathologie autrefois endémique et mortelle, et, plus encore, celle du vaccin contre la rage en 1885 marquent le début d'une épopée sanitaire dont ce siècle constitue à ce jour l'apogée.

La vaccination est entrée dans les mœurs, devenue une pratique rendue obligatoire au Maroc. Elle a permis d'améliorer significativement la santé de l'enfant marocain par le contrôle d'un certain nombre de maladies infectieuses.

Elle est le meilleur moyen pour la prévention de certaines maladies infectieuses avec deux objectifs complémentaires : se protéger et de protéger ceux qui nous entourent, c'est à dire

---

<sup>1</sup> « À l'exception de l'eau potable, aucune mesure, y compris les antibiotiques, n'a eu d'effet aussi important que la vaccination, sur la mortalité et la croissance de la population mondiale. »

fournir un bénéfice individuel, en s'opposant aux effets pathogènes des agents infectieux et garantir un bénéfice collectif, en limitant la transmission et la circulation des pathogènes.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact potentiel de la vaccination contre différentes maladies infectieuses. Nous avons souhaité, à travers les informations émises et relayées par le biais des articles scientifiques et les études réalisées, comment les vaccins ont réduit l'incidence de certaines maladies voire l'éradication d'autres ? Afin d'aborder le sujet et de répondre aux questionnements émis, un plan de recherche a été établi.

Nous verrons dans un premier temps qu'il est nécessaire d'établir la chronologie de développement des vaccins de leur découverte à nos jours, aboutissant à de grands progrès technologiques qui ont permis d'obtenir les vaccins actuels, dont l'innocuité et la tolérance diminuent au maximum les risques des effets indésirables. D'appréhender le sujet dans sa globalité par la mise en exergue les principales propriétés d'un vaccin, ses effets indésirables et les contre-indications liées à la pratique de la vaccination ainsi nous voudrions comprendre les différents modèles de vaccins et le procédé de leur fabrication (axe I). Nous devons également détailler les aspects immunologiques de la vaccination de mettre en évidence les mécanismes de défense naturels et artificiels afin de mieux comprendre le concept de la vaccination (axe II), avant de finalement déterminer les maladies évitables par la vaccination et leurs vaccins, et de décrire comment ces vaccins ont réalisé cette réduction drastique d'un nombre conséquent de pathologies infectieuses et une augmentation de l'espérance de vie au cours des dernières années (axe III).

# I. VACCINATION ET VACCINS

## 1. Historique

Avant de définir le vaccin, rappelons d'abord les principales étapes historiques de l'évolution des vaccins.

Les vaccins ont une histoire qui a commencé à la fin du XVIIIe siècle. À partir de la fin du XIXe siècle, les vaccins ont pu être développés en laboratoire. Cependant, au XXe siècle, il est devenu possible de développer des vaccins basés sur des marqueurs immunologiques. Au XXIe siècle, la biologie moléculaire permet de développer des vaccins qui n'étaient pas possibles auparavant [3].

### 1.1 Antiquité : La découverte de la vaccination

Les anciens ont souligné que certaines maladies graves sont expliquées comme des intoxications par des miasmes ambiants (Émanation malsaine considérée dans l'Antiquité comme la source de maladies contagieuses), ne pouvaient se contracter à deux reprises ; il était de notoriété publique qu'un individu était rarement infesté deux fois par la même maladie.

Cela peut être dû à une habitude aux poisons de l'extérieur ou à la consommation de substances potentiellement nocives inhérentes à l'organisme. Nous avons également découvert qu'au premier siècle avant JC, la légende du roi de Pont Mithridate, qui aurait ingéré des substances toxiques à petites doses en même temps que leurs antidotes pour que le poison être inoffensif par l'habitude.

L'utilisation quotidienne à faible dose de certaines substances et poisons le protégera de l'apport mortel habituel. Cette légende explique le phénomène biologique d'adaptation ou d'accoutumance aux habitudes par l'ingestion de doses progressivement croissantes de poison, phénomène appelé mithridatisation[4].

### 1.2 Variolisation : mère de la vaccination

Dès le Ve siècle après JC, la variole a été mentionnée dans les références médicales chinoises, qui semble avoir été inoculée. Depuis le VIIe siècle, les hommes ont constaté que le corps humain peut s'immuniser contre un élément pathogène[5]. Cependant, ce n'est qu'au XIe siècle que nous avons découvert une description exacte de la variole chinoise, en utilisant des squames broyées ou le pus d'un patient et en le plaçant dans les narines d'un sujet sain, ou

laisser pendant quelques jours un enfant sain porter les sous-vêtements de l'enfant infecté. Depuis le XVI<sup>e</sup> siècle, La variolisation qui correspond à injecter en sous-cutané du pus séché provenant de pustules de variole , était souvent pratiquée chez les Brahmanes (race bovine) en Inde[4,5].

En 1758, le médecin écossais Francis Home a publié les résultats d'inoculation de la rougeole chez l'homme. En 1774, l'éleveur britannique Benjamin Jesty (Benjamin Jesty) procède à la première « vaccination ». Il a remarqué que, comme d'autres éleveurs, le laitier semble protégé contre la variole après avoir été contracté par le vaccin (vaccinia),variole de la vache, par conséquent, il a vacciné avec succès ses deux enfants et sa femme[5].

Le 14 mai 1796, le médecin et le scientifique anglais, Edward Jenner, devant les mêmes constatations que Jesty, fit l'hypothèse d'une association possible entre la vaccine (cowpox :appelée variole de la vache en français) et la variole humaine (smallpox) ,2 virus de la famille des orthopox virus, il a utilisé le pus d'une vache atteinte de variole pour inoculer la peau d'un enfant de huit ans, James Phipps, fils d'un journalier, il pensa ainsi que la vaccine pourrait jouer le rôle d'un « vaccin vivant atténué » vis-à-vis de la variole. Après cela, il a été inoculé avec du pus humain afin de vérifier si le sujet est immunisé.

Jenner a conclu en 1810 que l'immunité accordée ne durerait pas toute une vie, sans en clarifier la raison. Le concept de virulence, d'atténuation et de revaccination ont vu le jour[4,5].

La variole a par la suite disparu de tout le monde occidental. Elle a été éliminée par le monde en 1977 grâce à une campagne menée avec le soutien de l'OMS de 1967 à 1977. Le dernier cas sauvage s'est produit en Somalie en août 1977. À l'exception de la contamination de laboratoire en Angleterre la deuxième année, il n'y a eu aucun cas de variole depuis lors, ce qui en fait la première maladie à être éradiquée[4].

On peut dire que le travail de Jenner est la première méthode scientifique de lutte contre les maladies infectieuses par la vaccination délibérée. Bien qu'il ait probablement emprunté à une expérience antérieure et essayé, il a été la première personne à mener des recherches d'un point de vue clinique et épidémiologique.

Jenner a découvert une nouvelle méthode de protection contre la variole qui est à la fois efficace et moins dangereuse. En seulement deux ou trois ans, la variole a cédé la place à la

vaccination. Même si le mot doit attendre le discours de Louis Pasteur dans les années 1880 pour en connaître la portée aujourd'hui[6].

### **1.3 Pasteur et le concept de l'atténuation**

Après la publication des résultats des recherches de Jenner en 1798, la variole a été remplacée par la vaccination. Grâce aux efforts de nombreux scientifiques (Edward Ballard, Troja, Galbiati, Negri, Koch, Lanoix et Chambon), la vaccination continue de se développer rapidement.

Entre 1870 et 1885, les principes modernes de la vaccination et le premier lot de vaccins voient le jour, Le Pionnier de la microbiologie, Louis Pasteur a montré l'origine des maladies infectieuses, mais a également prouvé que les maladies infectieuses peuvent être évitées en injectant des bactéries atténuées, provoquant ainsi une maladie bénigne invisible et permettant une immunité forte et durable. Ainsi il démontra que la vaccination ne nécessite pas la transmission directe d'agents infectieux d'une personne à l'autre, mais se fait par des méthodes artificielles, en utilisant des méthodes plus sûres, et il est peu probable qu'elle propage d'autres maladies. A cette époque Pasteur permit de développer les premiers vaccins vivants atténués contre le virus du choléra du poulet et l'anthrax du mouton lors de l'expérience publique de Pouilly-le Fort [4,5].

C'est Pasteur et ses collègues qui ont le plus clairement formulé l'idée de l'atténuation et en ont démontré l'utilité, d'abord avec *Pasteurella multocida*, la cause d'une maladie diarrhéique chez les poulets, puis avec l'anthrax chez les moutons et, plus sensationnellement, avec le virus de la rage chez les animaux et les humains. Cependant, la technique plus puissante de culture en série d'un agent pathogène in vitro ou sur des hôtes inhabituels a été mise au point par Calmette et Guérin, qui ont transmis des bactéries de tuberculose bovine 230 fois en milieu artificiel afin d'obtenir une souche atténuée pour protéger contre la tuberculose humaine. Plus tard au cours du XXe siècle, Sellards et Laigret et, avec plus de succès, Theiler et Smith ont atténué le virus de la fièvre jaune par passage en série dans les tissus de souris et d'embryons de poulet, respectivement[3].

Louis Pasteur a développé un vaccin contre le virus de la rage. L'intrigue la plus célèbre de cette histoire est toujours en cours. Il s'agit d'une recherche sur le vaccin tant attendu contre le paludisme et le virus de l'immunodéficience humaine(VIH ) VIH / sida[6].

#### **1.4 Découvertes de la fin du XIXe siècle**

En 1884, Robert Koch découvre le vibron cholérique et Le médecin espagnol Jaime Ferran a mis au point le premier vaccin contre le choléra ,Il s'agissait du premier vaccin à être utilisé contre une maladie bactérienne chez l'homme, Puis en 1885, Joseph Grancher, élève de Pasteur, réussit à vacciner deux enfants contre la rage (Joseph Meister et Jean-Baptiste Pupille) selon un schéma établi par Pasteur (série de doses de virus rabique progressivement moins atténuées) ,après en 1892 en France Waldemar Haffkine essayent de vacciner les sujets par des bacilles vivants, mais il n'y a aucune preuve définitive pour prouver la véritable efficacité du vaccin développé. A la fin de ce siècle, divers chercheurs ont mené indépendamment des recherches sur les vaccins inactivés (fièvre typhoïde, peste, choléra) [4,5,7] .

En 1896, Wilhelm Kolle d'Allemagne a mis au point un vaccin contre le choléra tué par une température élevée, tandis que Haffkine de l'Inde a développé un vaccin contre la peste. En 1897, le scientifique allemand Paul Ehrlich a proposé une théorie sur l'existence de récepteurs immunitaires, qui a apporté une contribution significative à la compréhension de l'interaction entre les toxines et les antitoxines[4,8].

Vers la fin du XIXe siècle, on a également découvert que l'immunogénicité pouvait être conservée si les bactéries étaient soigneusement tuées par un traitement thermique ou chimique. Les premiers vaccins inactivés ont été mis au point plus ou moins simultanément par Salmon et Smith aux États-Unis et par le groupe de l'Institut Pasteur (Roux et Chamberland) en France .L'inactivation a d'abord été appliquée à des agents pathogènes tels que la typhoïde, la peste et le choléra bacilli [3].

Cette période était riche pour la microbiologie (isolement des agents pathogènes responsables de diverses maladies infectieuses humaines tels que la typhoïde, la peste, le choléra, la diphtérie, le tétanos) et aussi pour l'immunologie (notion d'immunité cellulaire, phagocytes, relation anticorps/antigène), ce qui permet d'enrichir la compréhension des principes de la vaccination[5].

#### **1.5 Début du XXe siècle**

Au début de ce siècle, les gens utilisaient plusieurs vaccins vivants atténués (rage, variole) et inactivés (typhoïde, choléra, peste), ainsi que la sérothérapie contre le tétanos et la diphtérie. Avec le développement de l'immunologie et de la microbiologie, de nombreux vaccins



différents sont apparus. En effet, pendant cette période, les composants du vaccin sont riches en vaccins vivants atténués, à germes entières inactivées, sous-unités (anatoxines, protéines, polysaccharides, polysaccharides conjugués) et vaccins recombinants, issus du génie génétique, ainsi l'ajout d'adjuvants de l'immunité pour d'obtenir une réponse immunitaire efficace et durable[5].

En décembre 1908, Albert Calmette et Camille Guérin introduisirent une nouvelle souche de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Académie des Sciences, isolée par le microbiologiste français Edmond Nocard du lait de génisses atteintes de mammite ou mastite tuberculeuse.

En 1915, Fernand Widal offre l'utilisation d'une vaccination triple, en associant les bacilles paratyphoïdiques A et B au bacille de la typhoïde.

En 1923, Thorvald Madsen du Danemark a rapporté les premiers résultats de la vaccination contre la coqueluche, et Alexander Glenny et Barbara Hopkins ont prouvé que grâce au formol, les gens peuvent convertir la toxine diphtérique en anatoxine.

À partir de 1933, le développement de technologies de culture de virus sur des œufs de poule embryonnés a permis de cesser d'utiliser des animaux de laboratoire à cette fin, et ces technologies se sont avérées les méthodes les plus économiques et les plus sûres jusqu'à l'avènement de la technologie de la culture cellulaire.

Le premier vaccin préparé avec des œufs embryonnaires a été le vaccin contre la fièvre jaune développé par Max Theiler en 1937[4].

L'âge d'or de la vaccination a commencé après la Seconde Guerre mondiale. En 1949, John Enders a développé une technologie de culture tissulaire. En 1954 le premier vaccin à être commercialisé était un vaccin antipoliomyélitique inactivé et injectable de Jonas Salk, qui est allé à la radio pour dégonfler les espoirs de la nation. Il a insisté: «Bien que les progrès aient été plus rapides que ce à quoi nous étions en droit de nous attendre, il n'y aura pas de vaccin disponible pour une utilisation généralisée pour la prochaine saison de la poliomyélite.»[4,9].

En 1957, Albert Sabin a développé un vaccin antipoliomyélitique oral de manière contemporaine[4].

En 1967, le vétérinaire Tadeusz Wiktor a mis au point un vaccin antirabique inactivé en culture cellulaire, en 1973 Takahashi a mis au point le premier vaccin contre la varicelle, qui a été isolé d'un enfant nommé Oka, qui a donné son prénom à la souche vaccinale.

Depuis 1968, des vaccins ont été développés à partir de fragments capsulaires de bactéries aux propriétés polysaccharidiques : vaccins contre la méningite causée par les méningocoques de type A et de type C, vaccin antigrippal contre l’Haemophilus influenzae b, qui cible les infections appelées Vi contre la typhoïde (1984) et les infections pneumococquiques [4].

Depuis 1980, de nombreux vaccins nouveaux ou améliorés sont apparus. Ce n'est que lorsque Provost et Hilleman ont découvert un moyen de cultiver le virus dans les cellules que le vaccin contre l'hépatite A a été mis au point. Vaccin contre l'encéphalite japonaise inactivé au formol. Il existe également des vaccins contre l'encéphalite à tiques et la maladie de Lyme.

En raison des effets secondaires du vaccin classique à germes entiers, un vaccin acellulaire contre la coqueluche a été développé. En 1981, les Japonais ont mis au point six vaccins acellulaires, qui contenaient une ou plusieurs toxines de la coqueluche produites par *Bordetella pertussis*.

Depuis 1997, 11 laboratoires de production de vaccins ont mis au point des vaccins acellulaires plus tolérés, et les pays réticents ont été en mesure de réintégrer le vaccin anticoquelucheux dans les programmes de vaccination des enfants, évitant ainsi de nombreux décès[4].

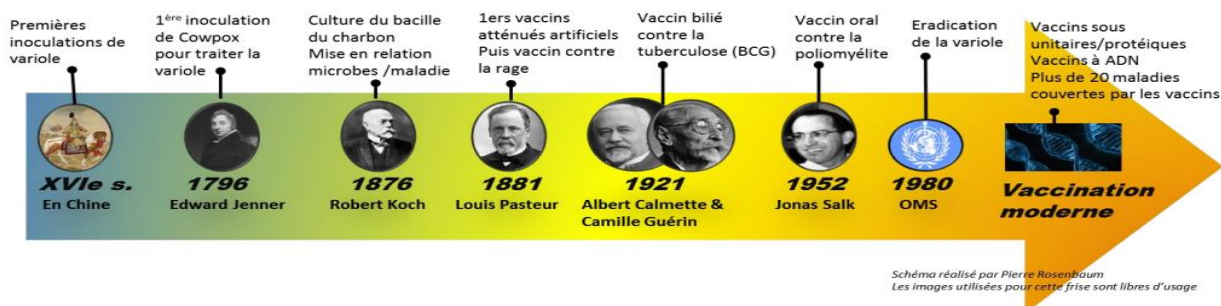


Figure 1 : Les grandes étapes de l’histoire de la vaccination[10].

## 2. Généralités

Les vaccins constituent un instrument essentiel en santé publique. Mais qui dit vaccin, dit préparation antigénique, adjuvants, conservateurs, chaîne du froid, effets indésirables, contre-indications, calendrier vaccinal et disponibilité des produits [11].

## 2.1 Définitions et principe

La vaccination est définie selon différentes sources :

Le Larousse définit la vaccination comme l'« Administration d'un vaccin ayant pour effet de conférer une immunité active, spécifique d'une maladie, rendant l'organisme réfractaire à cette maladie »[12].

L'OMS considère que :« La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent la personne d'une infection ou d'une maladie» [13].

Selon Wikipédia : « La vaccination est l'administration d'un agent antigénique, le vaccin, dans le but de stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant afin d'y développer une immunité adaptative contre un agent infectieux » [14].

### **Principe de la vaccination :**

Le principe de la vaccination consiste à introduire dans l'organisme tout ou une partie d'un agent pathogène (virus, bactérie, sous-unité, toxine) rendu inoffensif, tout en conservant leur immunogénicité [11], afin de provoquer une réponse immunitaire qui protégera le sujet vacciné de la maladie s'il se trouve en contact avec l'agent infectieux en cause. Si elle est réussie, la vaccination entraîne l'immunisation: le vacciné est rendu immun à la maladie causée par l'agent pathogène (voir axe II)[15].

## 2.2 Propriétés d'un vaccin

La conception d'un vaccin repose en principe sur la structure et les propriétés biologiques d'un agent infectieux[16].

En conséquence, pour qu'un vaccin soit intéressant(idéal), il lui faut trois grandes propriétés ou caractéristiques principales qui dépendent de la composition du vaccin en lui-même :

- **Induire une réponse immunitaire forte et adaptée**

Le but de tout vaccin est d'induire une réponse immunitaire protectrice contre un agent infectieux spécifique en produisant des anticorps et en induisant certains composants cellulaires, et de conférer une protection durable contre l'infection, c'est-à-dire efficace[5,11].

Il ne suffit pas d'obtenir une réponse forte, il faut aussi qu'elle soit adaptée. En effet, le système immunitaire est un processus complexe qui peut réagir de différentes manières en fonction du type d'infection ou de lésion. Mais ce dernier peut commettre certaines erreurs. Dans le cadre de la vaccination, certains adjuvants permettent d'aider le système immunitaire à réagir de manière plus appropriée contre certaines infections.

Un vaccin idéal devrait également avoir la capacité pour induire des réponses immunitaires qui assurent une protection croisée contre les souches variantes du microorganisme infectieux. Pour ce faire, le vaccin doit déclencher toutes les étapes menant à l'activation immunitaire en favorisant un mécanisme effecteur adéquat, impliquant des médiateurs et des réponses cellulaires, qui sont adaptés à la maladie spécifique[16].

- **Être inoffensif**

La réponse du système immunitaire contre le vaccin doit être maîtrisée, ainsi ils doivent être très bien tolérés par l'ensemble de la population ; d'avoir une excellente tolérance en étant dénué d'effets indésirables graves et présenter une grande sécurité d'emploi. De ce fait, avant sa mise sur le marché, l'innocuité de chaque vaccin est surveillée de près. Et même après sa distribution, un suivi rigoureux des effets secondaires engendrés par le vaccin est mis en place.

En effet, un vaccin très immunogène est susceptible d'induire une importante inflammation. Toutefois, une forte réaction inflammatoire peut être également douloureuse pour l'individu vacciné, et constitue de ce fait un effet secondaire délétère. Il s'agira donc de soigneusement évaluer la balance bénéfice/risque et également de choisir judicieusement les ingrédients qui composent le vaccin. C'est pourquoi, les mécanismes d'action des différents composants d'un vaccin doivent être connus le mieux possible, afin de pouvoir trouver la meilleure association[5,10,11].

- **Être facile à administrer**

En termes d'administration ou de mode d'injection (voie orale, injection sous-cutanée, intramusculaire ou intradermique), le vaccin doit être facile à administrer, aux nombre d'administrations, au coût ou aux conditions de conservation[5,11].

### **2.3 Contre-indications**

Les contre-indications à la vaccination peuvent être soit temporaires (dermatoses étendues en évolution), soit définitives (déficits immunitaires congénitaux ou acquis)[17].

Les principales contre-indications aux vaccins sont récapitulées dans le tableau I.

Tableau I : Contre-indications aux vaccins viraux, bactériens et polysaccharidiques[17].

<b>VACCINS VIRAUX : VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b>	
<b>Varicelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Grossesse</li> </ul>
<b>Rubéole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Immunodépression</li> <li>♦ Allergie à la néomycine</li> <li>♦ Administration récente d'immunoglobulines Grossesse</li> </ul>
<b>Polio oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Déficit immunitaire congénital ou acquis soit chez la personne à vacciner ou dans son environnement.</li> <li>♦ Maladies malignes évolutives Grossesse (Dans ces cas utiliser le vaccin inactive)</li> </ul>
<b>Oreillons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Mêmes contre-indications que pour la vaccination rougeole ;</li> <li>♦ Affections évolutives malignes</li> <li>♦ Déficit immunitaire congénital ou acquis ; traitement par immunodépresseurs ou par corticoïdes à dose importantes</li> <li>♦ Antécédents neurologiques, encéphalopathies</li> <li>♦ Grossesse</li> </ul>
<b>Rougeole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Déficit immunitaire congénital ou acquis</li> <li>♦ Traitement immunodépresseur, corticothérapie à doses importantes ou radiothérapie</li> <li>♦ Chez les enfants nés de mère infectée par le VIH : le vaccin sera administré si l'enfant n'est pas infecté ; dans le cas contraire : demander l'avis d'une équipe spécialisée</li> <li>♦ Allergie vraie à l'œuf : risque théorique ;</li> <li>♦ Allergie à la néomycine, à la kanamycine, et à la gélatine</li> </ul>

	♦ Injection récente d'immunoglobulines : attendre six semaines ou mieux trois mois En cours de grossesse.
<b>VACCINS VIRAUX : VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b>	
<b>Rage</b> <b>Polio injectable</b> <b>Grippe</b> <b>Hépatite A</b>	Aucune
<b>Hépatite B</b>	♦ Chez les malades atteints de sclérose en plaques.
<b>VACCINS BACTÉRIENS</b>	
<b>Anatoxines</b>	Aucune
<b>Leptospirose</b>	♦ Forte réaction à une injection antérieure
<b>Coqueluche</b>	♦ Encéphalopathies évolutives (convulsivantes ou non) ; Forte réaction post-injection : fièvre > 40 °C Précaution d'emploi en cas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de cri persistant (convulsions fébriles ou non)</li> <li>• Syndrome d'hypotonie-hyporéactivité.</li> </ul> ♦ Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.
<b>VACCINS POLYSACCHARIDIQUES</b>	
<b>Méningococcique</b> <b>Hib conjugué</b> <b>Typhoïde Vi</b>	Aucune
<b>Pnomococcique</b>	♦ Injection antérieure datant de moins de 3 ans.

Il existe un certain nombre de maladies doivent être considérées comme des fausses contre-indications (tableau II) :

Tableau II: Fausses contre-indications liées à la vaccination[17].

Maladies respiratoires chroniques
Asthme
Antécédent d'ictère néo-natal
Mucoviscidose
Syndrome de Down
Maladies cardiaques congénitales
Malnutrition
Maladies neurologiques non évolutives
Néphropathies
Prématurés et faibles poids de naissance
Faible dose de corticoïde
Traitement antibiotique
Diarrhée
Dermatose, eczéma, infections cutanées localisées
Antécédent de coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole

En général, les contre-indications, les règles d'utilisation et les indications de chacun de ces vaccins doivent être respectées[1], par conséquent un certain nombre d'accidents peuvent être évités. La vaccination donc ne peut être pratiquée que si elle ne provoque pas d'accident grave[17].

#### **2.4 Effets indésirables**

Les vaccins sont des médicaments administrés à titre préventif, principalement à des personnes en bonne santé, en particulier les nourrissons et les enfants et, tout comme les autres médicaments, les vaccins peuvent avoir des effets indésirables.

Les effets indésirables décrits sont généralement transitoires et aigus, mais peuvent rarement se manifester par une hypersensibilité et une induction d'auto-immunité qui peuvent être graves et fatales[18].

Divers effets indésirables sont susceptibles de survenir à l'occasion d'une vaccination. Cependant, dans la plupart des cas, ces effets sont faibles voire inexistants. Schématiquement, les accidents post-vaccinaux peuvent être classés en trois groupes :

- **Réactions locales**

Au niveau du site d'injection, sont des manifestations les plus fréquentes, ils peuvent apparaître immédiatement, sont généralement limités, bénignes et peuvent être guéris spontanément.

Ces phénomènes sont plus fréquents dans les vaccins inactivés contenant des adjuvants (tels que l'hydroxyde d'aluminium), et surtout lorsqu'elles sont injectées par voie sous-cutanée qu'intramusculaires (douleur plus ou moins intense, sensation de brûlure, œdème, gonflement, érythème), il faut donc une aiguille suffisamment longue. La gravité de ces réactions suggère rarement (généralement à tort) une infection bactérienne.

Ces réactions locales importantes ne constituent pas des contre- indications à la vaccination ultérieure, car la récurrence n'est pas systémique[11,19].

- **Réactions générales**

Il s'agit de céphalées plus ou moins intenses est susceptible de survenir et d'un syndrome fébrile (38,5 °C ou plus), Des troubles musculaires (raideur et myalgie), malaise, l'anorexie, asthénie peuvent apparaître, des troubles gastro-intestinaux se manifestent généralement par un inconfort du système digestif, des douleurs abdominales, des nausées, et même des vomissements...

Pour les vaccins inactivés, ces événements sont les témoins de l'activation de la réponse immunitaire et surviennent généralement dans les 48 heures après l'injection. Dans le cas des vaccins vivants, ils surviennent souvent plusieurs jours après l'injection, au moment de la réplique virale maximale, et correspondent à la forme mineure de la maladie [11,19].



- **Les réactions allergiques sévères**

Ce sont des accidents allergiques graves de type anaphylactiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont médiées par les IgE, peuvent être provoquées par des antigènes du vaccin ou d'autres composants du vaccin (conservateurs, traces d'antibiotiques, etc.). Elles sont particulières (moins de 1dose /500 000), mais leur gravité potentielle (risque vital). Ces réactions surviennent dans un très court délai (quelques minutes ou quelques heures – en réalité moins d'une heure) après l'injection.



Figure 2 : Urticaire post-vaccinal[19].

Le spectre des manifestations cliniques va de l'urticaire étendue (figure 2) au collapsus, à l'absence de gonflement du visage et de la bouche, des éternuements, de la toux, des difficultés respiratoires et une respiration sifflante[19].

En général, on pense souvent que toute fièvre ou réaction cutanée survenant après la vaccination est à mettre à son passif, ce symptôme survient donc spontanément et souvent. Les effets secondaires mineurs indiquent le plus souvent que le vaccin a induit le début d'une réponse immunitaire et est atténué par la prise d'analgésiques[19].

Bien qu'aucun vaccin n'est ni complètement exempt des effets secondaires ni être totalement efficace, la vaccination est un traitement présentant le meilleur rapport bénéfice / risque, car elle peut réduire considérablement de nombreuses maladies, voire en faire disparaître certaines, ce qui conduit à l'apparition d'une autre maladie.

## **2.5 Efficacité**

Les vaccins utilisés dans le cadre du programme national de vaccination sont très sûrs et efficaces. Cependant, aucun vaccin n'est totalement sûr et des effets indésirables peuvent survenir. Outre le vaccin lui-même, le processus de vaccination est également une source de réactions indésirables potentielles [20].

Pour que le vaccin soit efficace, la vaccination de base doit être effectuée correctement et complètement : il faut faire attention à la dose, au nombre d'injections, à l'intervalle, à l'injection de rappel et à l'injection de rappel ultérieure.

Gardez à l'esprit qu'en théorie, l'intervalle idéal entre deux injections est d'un mois. En effet, si les anticorps peuvent être bien obtenus à cet intervalle d'un mois, il ne faut pas en déduire

que tout changement du rythme d'injection entraînera l'échec de la vaccination et obligera le médecin à reprendre la vaccination depuis le début. Les résultats du test d'anticorps après l'immunisation montrent que le rythme de la vaccination peut être modifier ou espacer sans changer le nombre d'injections ou le calendrier de vaccination[17].

Il existe des systèmes de surveillance de l'efficacité et de la sécurité des vaccins. Les données sont utilisées pour ajuster la stratégie d'utilisation du vaccin afin d'optimiser son impact, et elles peuvent également être utilisées pour suivre la sécurité du vaccin tout au long du processus d'utilisation. Une fois que le vaccin est utilisé, il doit être surveillé en permanence pour assurer une sécurité continue[19,21].

La mauvaise efficacité d'un vaccin pourrait être due à des problèmes de stockage, à l'administration elle même lorsqu'elle est mal effectuée ou à des modifications du schéma de vaccination : le calendrier, la fréquence des injections et l'âge à la vaccination. Tous ces problèmes de logistique doivent être strictement surveillés[22].

### **3. Composants des vaccins**

Les vaccins sont composés de nombreux ingrédients, dont l'antigène, le vecteur, l'adjuvant, l'agent conservateur et le stabilisateur.

#### **3.1 Antigène :**

Les antigènes sont des molécules reconnues par le système immunitaire et capable d'induire une réponse immunitaire envers les maladies infectieuses. Il stimule la production des anticorps et/ou la réponse cellulaire dirigées de façon spécifique contre cet antigène[23].

Il s'agit de fragments ou de sous unités dans le cas de vaccins recombinants ou de sous-unitaires et du pathogène en entier dans le cas des vaccins atténués ou inactivés.

Les antigènes peuvent être des substances solubles produites par des micro-organismes (l'immunogénicité des anatoxines solubles est relativement faible), ou des substances qui existent dans la paroi cellulaire ou à la surface des virus ou des bactéries.

Les antigènes sont généralement des protéines, pourtant il existe des antigènes glycolipidiques et des antigènes polysaccharidiques dans la capsule bactérienne[23].

Comme le vaccin contient une faible quantité d'antigène, ce dernier est multipliée des milliers de fois lorsque les conditions sont bonnes, grâce à la multiplication du micro-organisme à l'intérieur du corps[23].

L'antigène choisi est conçu pour être suffisamment immunogène et stable au fil du temps, pour obtenir une réponse immunitaire protectrice, et pour être en mesure d'être mis à l'échelle pour le développement commercial[24].

### **3.2 Vecteur :**

Le vecteur sert de mode de transport et d'expression de l'antigène. Il peut s'agir d'un microorganisme (poxvirus, adénovirus...). Il est en effet possible de modifier génétiquement des virus peu pathogènes déjà existants pour qu'ils expriment à leur surface des antigènes provenant d'un autre micro-organisme. On fait ainsi un usage bénéfique du vecteur viral en utilisant ses propriétés naturelles à infecter des cellules. Une alternative consiste en l'utilisation d'une enveloppe synthétique (liposomes, Nanoparticules, Virus-like-particules...).

### **3.3 Adjuvant :**

L'adjuvant de vaccination est une substance qui peut renforcer et modifier l'immunogénicité de l'antigène[25].

Il permet d'amplifier la réponse immunitaire initiale et notamment d'améliorer la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques et donc d'améliorer la réponse spécifique du système immunitaire et la mémoire qui en résulte en amplifiant la production d'anticorps dirigés contre son antigène, ce qui permet de réduire le nombre de doses nécessaires ou la quantité d'antigène nécessaire pour chaque dose (épargne de dose)[25].

L'adjuvant peut également améliorer les réponses immunitaires dans les populations dont les réponses sont généralement faibles, par exemple les nourrissons, les personnes âgées ou les personnes immunodéprimées[25].

Les adjuvants traditionnels des vaccins comprennent les sels d'aluminium, les émulsifiants et les liposomes. Actuellement, ils sont composés de plusieurs composés différents ; des adjuvants à base de pétrole, les virosomes (pour le virus de l'hépatite B(HBV), le virus du papillome humain (HPV), le virus de l'hépatite A (HAV) et la toxine cholérique pour le choléra), les adjuvants liés aux récepteurs à péage (TLR), les adjuvants constitués de

dinucléotides CpG(cytosine–phosphate–guanine) non méthylés et la tuftsine. Ainsi de nombreux adjuvants à base d'huile[18].

Les adjuvants les plus utilisés sont les sels d'aluminium, même s'ils ont une mauvaise réputation ; en raison des effets indésirables qui ont été cependant rapportés tels que les réactions immuno-allergiques au point d'injection, la myofasciite à macrophages (les macrophages phagocytent l'aluminium au niveau du tissu musculaire et peuvent persister pendant plusieurs mois ou années sur le site de vaccination), une neurotoxicité pouvant entraîner une encéphalopathie, ils sont en général plutôt bien tolérés[5,10,11].

Ils sont particulièrement utiles lorsque les pathogènes ou toxines ciblés nécessitent un taux élevé d'anticorps pour obtenir une protection (diphtérie, poliomyélite, coqueluche, hépatite A et B, pneumocoque, tétanos. . .).

Les émulsions huile dans l'eau (H/E) sont capables de provoquer une forte réponse humorale avec un bon profil de sécurité. Un exemple est MF59TM, qui est composé de gouttelettes stables de squalène d'huile métabolisable, et de deux tensioactifs, le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan (Tween 80) et le trioléate de sorbitan (Span-85).

Les liposomes sont des nanosphères synthétiques composées de couches de lipides qui peuvent encapsuler des antigènes et agir à la fois comme adjuvant et comme véhicule d'administration de vaccins. Ils favorisent les réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire à un large éventail d'antigènes bactériens et viraux ainsi qu'aux antigènes des cellules tumorales. Ils existent des vaccins contenant des liposomes contre la grippe et l'hépatite A [16].

### **3.4 Agent conservateur :**

Les conservateurs permettent de maintenir l'asepsie (prévenir la prolifération bactérienne et fongique) des vaccins, ils sont ajoutés aux vaccins conservés dans des fioles multidoses.

Il existe différentes substances, dont le formaldéhyde ou des dérivés du phénol, le thiomersal (un composé organomercurel). Ce dernier est le plus efficace, selon l'OMS, rien ne permet de penser que la quantité de thiomersal utilisée dans les vaccins présente un risque pour la santé (car il contient de l'éthyl-mercure), même à l'état de traces, le thiomersal ne semble avoir aucune influence sur le développement neurologique des nourrissons[2,11,26].

### **3.5 Stabilisateur :**

La stabilité des vaccins est essentielle, en particulier lorsque la chaîne du froid n'est pas fiable ; c'est pour ça on utilise les stabilisants afin de préserver l'efficacité du vaccin pendant le stockage. La gélatine modifiée est utilisée pour stabiliser le vaccin atténué [2].

Les facteurs ayant une influence sur la stabilité sont la température et l'acidité ou l'alcalinité du vaccin (pH). L'instabilité peut entraîner la perte de l'antigénicité et une baisse de l'ineffectivité des vaccins vivants atténués[26].

### **4. Types des vaccins**

Un vaccin peut contenir un agent pathogène entier inactivé, un agent pathogène vivant atténué (souvent des virus), des toxoïdes (une forme inactivée de la toxine produite par les bactéries qui causent la maladie), ou des parties des agents pathogènes (des polysaccharides, des polysaccharides conjugués, des protéines recombinantes ou naturelles, ou des particules virales) (Figure3)[27].

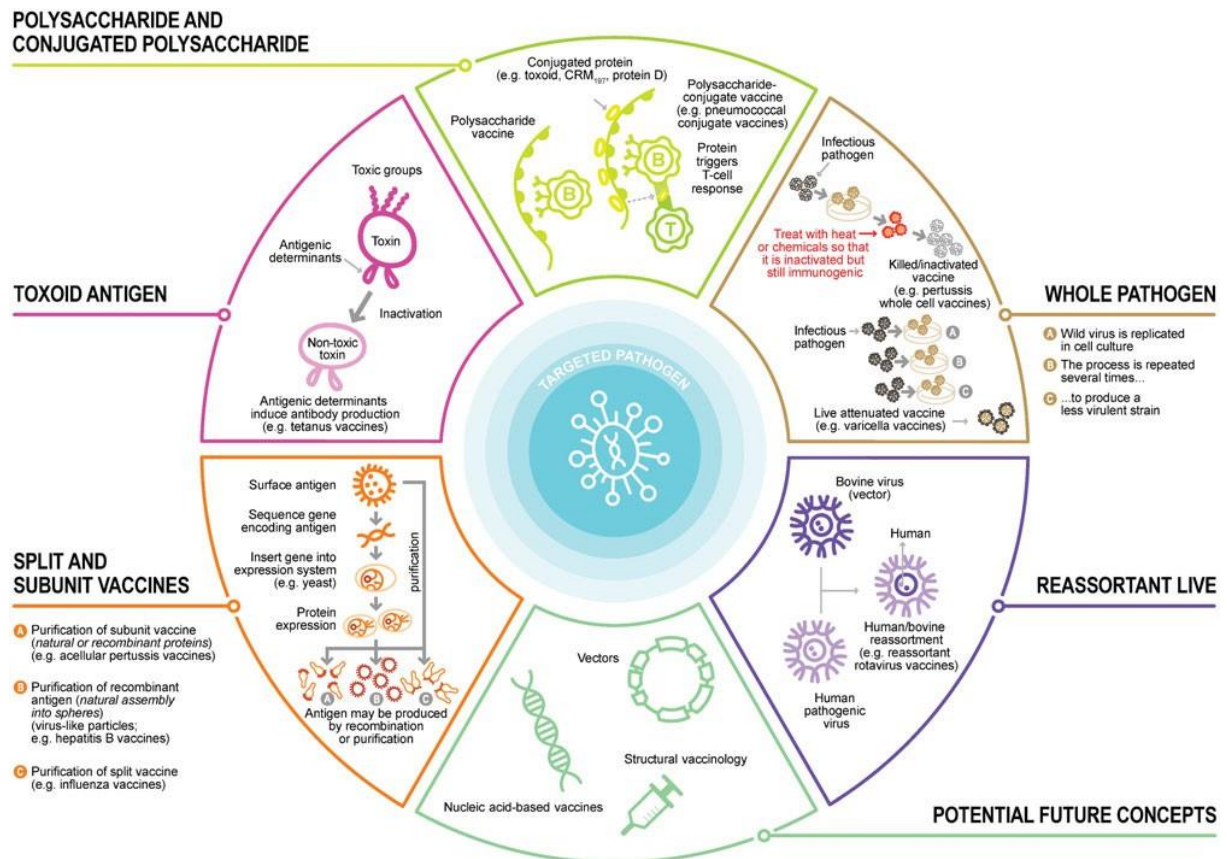


Figure 3: Différents types de vaccins[27].

#### 4.1 Vaccins classiques

Classiquement, différents types de vaccins peuvent être distingués. Les découvertes de Jenner et Pasteur ont produit deux grandes classes : les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes ou inactivés. Chacun a ses propres avantages et inconvénients (tableau III)[5,11].

##### 4.1.1 Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués contiennent des agents pathogènes vivants (virus ou bactérie) qui ont été affaiblis par différents procédés pour être moins virulents que leurs homologues de type sauvage[27].

Ainsi, leur administration n'est susceptible d'entraîner qu'une maladie très bénigne ; une forme atténuée, voire asymptomatique de la maladie, en stimulant tout le registre de la réponse immunitaire (tableau III)[1,5,11].

Ce type de vaccin est généralement produit à partir des virus plutôt que des bactéries, vu

que les virus contiennent moins de gènes et l'atténuation peut être obtenue et contrôlée de manière plus fiable[27].

Les vaccins vivants atténués sont administrés fréquemment par voie sous-cutanée. Actuellement, seul le BCG s'administre par voie intradermique(ID). Enfin, la voie muqueuse est adaptée aux vaccins vivants atténués contre les infections digestives ou respiratoires en induisant des niveaux élevés d'atténuation des IgA (administration nasale du vaccin antigrippal et orale du vaccin antirotavirus)[5].

Tableau III : Avantages et limites des vaccins classiques[1,5,11,27].

Type du vaccin	Avantages	Limites
<b>Vaccins vivants atténués</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grande immunogénicité, comparable à celle induite par l'infection naturelle. Suscitent à la fois des anticorps et une immunité à médiation cellulaire.</li> <li>• Une protection immunitaire obtenue rapidement (dans les 10 à 14 jours).</li> <li>• Une faible charge en antigène est suffisante par dose.</li> <li>• Une seule injection en théorie (au moins deux en pratique).</li> <li>• immunisation sans adjuvants (il s'auto-adjuvante).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposant au risque de maladie vaccinale, donc ils sont contre-indiqués chez : La femme enceinte (risque théorique). Les immunodéprimés (risque réel).</li> <li>• Ils sont très sensibles à la chaleur.</li> <li>• Les vaccins vivants issus de virus doivent être purs et ne contenir aucun contaminant.</li> <li>• Moins stables, et très sensibles à la chaleur.</li> <li>• Possibilité de retour à la forme naturelle (par exemple, le poliovirus)</li> </ul>
<b>Vaccins inactivés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépourvus de risque infectieux.</li> <li>• Meilleure innocuité.</li> <li>• Capable d'induire une immunité mieux dirigée.</li> <li>• Grande stabilité</li> <li>• Non contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunité plus limitée</li> <li>• Plusieurs doses primaires et de rappel sont nécessaires pour obtenir une protection à long terme.</li> <li>• Adjuvants peuvent être nécessaires</li> </ul>

#### 4.1.2 Vaccins inactivés ou inertes

Pour ôter les risques que représentent l'utilisation directe d'une bactérie ou d'un virus pathogène, il est possible le « tuer » avec des composés chimiques ou à la chaleur pour ainsi

produire un vaccin dit inactivé.

Ces vaccins présentent l'avantage de ne pas être dangereux pour l'organisme hôte[10], ainsi ils sont capables d'induire une immunité mieux dirigée mais également plus limitée (tableau III)[28].

Par conséquent, ces vaccins sont généralement administrés de manière répétée, selon le principe du "prime-boost" pour induire une immunité à long terme[27].

Les vaccins inertes peuvent contenir des agents pathogènes entiers inactivés ou seulement une partie de ceux-ci, tels que des polysaccharides ou protéines (sous-unités de vaccins) :

#### **4.1.2.1 Vaccins à germes entiers**

Les vaccins à germes entiers sont composés de micro-organismes qui sont tués ; ils contiennent tout le corps bactérien ou des particules virales qui ont été inactivées par des méthodes thermiques ou chimiques.

Cette composition permet d'obtenir une immunogénicité importante proche de l'infection naturelle sans risque de maladie liée à la vaccination due à l'absence d'un agent infectieux répliquatif ; cependant des réactions inflammatoires existent avec ce type de vaccin (n'étant pas avec les vaccins sous unitaires), ayant fait abandonner notamment le vaccin anticoquelucheux à germe entier pour laisser la place au vaccin acellulaire. Ils sont peu fragiles, mais leur efficacité est très variable (réponse immunitaire incomplète et moins durable). Leur innocuité est bonne[5,11].

#### **4.1.2.2 Vaccins sous-unités(acellulaires)**

Un vaccin sous-unitaire est composé des fragments sélectionnés de l'agent pathogène comme antigènes au lieu de l'agent pathogène entier. Ces fragments pourrait être des polysaccharides, des parties d'un virus qui peuvent former des particules virales (VLP) ou des protéines [27].

En parallèle, leur réactogénicité est diminuée, provoquant généralement moins d'effets indésirables que les vaccins vivants ou inactivés à germe entier.

Ainsi leur immunogénicité est diminuée[5], car ils contiennent moins d'antigènes et le processus de purification élimine souvent les composants qui déclenchent l'immunité



innée[27,29], pour ôter à ce problème, plusieurs technologies vaccinales permettent d'obtenir une meilleure immunogénicité, comme l'ajout d'adjuvants et la conjugaison à des protéines immunogènes[5].

Parmi les exemples de vaccins sous-unitaires, citons l'anatoxine tétanique, les vaccins saisonniers inactivés contre la grippe, la coqueluche acellulaire et les vaccins antipneumococciques polysaccharidiques[27].

Ainsi, de nombreux vaccins sous-unitaires sont obtenus à partir de fractions de l'agent pathogène :

\* **anatoxines** « des toxines naturelles détoxifiées » (tétanos, diphtérie), ils sont produits en détoxifiant la toxine à l'aide de la chaleur, de produits chimiques (par exemple le formaldéhyde) ou des deux. Les toxines inactivées, appelées toxoïdes, ne sont plus pathogènes pourtant ils conservent leur capacité à induire des anticorps neutralisant la toxine[27].

\* **Protéines antigéniques** (bactériennes ou virales) peuvent être purifiées à partir de préparations de l'agent pathogène entier, tels que les vaccins acellulaires anticoquelucheux [30], ou peuvent être produites par génie génétique recombinant[27,31].

\* **Polyosides ou polysaccharidues**, composant l'enveloppe ou la capsule de certaines bactéries « des antigènes capsulaires » (méningocoque, pneumocoque, *Salmonella typhi*, Haemophilus) ; ils ont un effet de rappel faible ou pratiquement nul. Leur efficacité est faible chez l'enfant âgé de moins de deux ans (immaturité du système immunitaire) [5,11].

Cependant, les vaccins polysaccharidiques sont peu immunogènes, n'offrent qu'une protection à court terme et peuvent entraîner une réponse immunitaire réduite après des vaccinations répétées (c'est-à-dire une hypersensibilité)[27,32,33].

Certains défis posés par des maladies infectieuses telles que le paludisme, la tuberculose et le syndrome d'immunodéficience acquise(SIDA)VIH/SIDA n'ont pas pu être relevés avec succès jusqu'à présent par les vaccins classiques, y compris ceux contenant des adjuvants traditionnels. Cela a conduit à de nouvelles approches et des nouvelles technologies [16].

## **4.2 Vaccins de nouvelles technologies**

Plusieurs nouvelles technologies en vaccinologie ont été découvertes, parmi celles-ci, la mise au point de vaccins vivants recombinants et multivalents, celui de la vaccination par l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'utilisation de pseudo-particules virales, le ciblage et l'utilisation des cellules dendritiques[34].

### **4.2.1 Génie génétique**

De nouveaux vaccins sont élaborés par génie génétique (vaccins vivants ou vaccins sous-unitaires)[5].

Les vaccins résultant de la recombinaison génétique peuvent être obtenus en coupant un brin d'ADN du patrimoine génétique du virus, insertion de ce brin dans un plasmide, prise en charge par des levures, puis purification de l'antigène. Ils ont une très bonne immunogénicité. Le génie génétique permet par ailleurs actuellement de produire de nombreux vaccins sous-unitaires en développement (*Staphylococcus aureus* et *Clostridium difficile* par exemple). Ce groupe comprend le vaccin contre le virus de l'hépatite B, papillomavirus, le méningocoque B et les vaccins antigrippaux [5,11,17].

### **4.2.2 Vaccins à ADN**

L'administration d'ADN plasmidique a été introduite il y a 16 ans comme nouvelle méthode de vaccination[35,36], sûre et simple afin de déduire une réponse immunitaire complète.

Les vaccins à ADN sont composés de gènes codant pour un déterminant antigénique clé (vaccinal cloné), souvent introduit directement dans un plasmide bactérien par injection intramusculaire(IM) ou intradermique(ID), de ce fait il entraîne l'expression du gène étranger et la synthèse d'antigènes dérivés de l'organisme infectieux dans les cellules hôtes. Selon ces cellules visées, les vaccins à ADN ont le potentiel de stimuler une réponse immunitaire cellulaire et, dans une moindre mesure, une réponse immunitaire humorale.

En revanche, des essais cliniques de vaccins à ADN plasmidique contre l'infection par le VIH, la fièvre hémorragique Ebola, l'infection par le virus du Nil occidental, la grippe aviaire et divers cancers sont actuellement en cours [16,34].

Les avantages de l'utilisation de l'ADN sont nombreux. Les vecteurs sont faciles à produire en grandes quantités. Leur distribution, leur transport stockage sont plus faciles, car sont très

stables même si à température ambiante. Ainsi il est possible de produire des vecteurs multiples qui contiennent nombreux gènes codant de multiples antigènes et donc élargir la valence vaccinale[34].

#### **4.2.3 Vecteurs vivants recombinants**

La technologie des vecteurs vivants implique l'utilisation de bactéries et de virus atténués comme vecteurs pour l'administration d'ADN spécifique à l'agent pathogène afin de renforcer l'immunogénicité[16].

Elle a été largement explorée depuis une trentaine d'année dans 2 domaines : la vaccination anti-infectieuse et la vaccination anti-cancer. Ici, la séquence génétique vaccinale est véhiculée par des vecteurs viraux ou bactériens vivants et ils ne peuvent pas se répliquer (séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine tel que la protéine S du SARS-CoV-2)[37].

Le virus utilisé est appelé « vecteur viral » : il s'agit de virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; les gènes nécessaires pour la réplication virale ont été supprimés et remplacés par des séquences qui codent pour les antigènes d'intérêt (ex : les virus de la vaccine, les virus adéno associés (AAV), l'adénovirus, le rétrovirus).

Parmi les avantages significatifs de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire durable et forte ; en outre le développement d'un signal d'activation au système immunitaire, en conséquence la mise en œuvre d'une réaction immune d'intérêt[38].

Contradictoirement, leur inconvénient majeur, en plus de celui lié à la pathogénicité potentielle du virus utilisé suite à une éventuelle recombinaison avec un virus sauvage, réside dans l'immunogénicité de ces vecteurs.

En effet, suite à l'injection du vecteur viral recombinant, le système immunitaire réagit à la fois contre l'antigène nouvellement exprimé mais également contre le vecteur lui-même[34].

Cette méthode de vaccination peut être considérée comme une amélioration de la stratégie de vaccination par l'ADN, pour laquelle la pénétration du matériel génétique dans la cellule s'avère efficace et non limitante.

#### **4.2.4 Pseudo-particules virales ou (VLP)**

Les VLP (en anglais « virus-like particle ») sont définies comme des particules vaccinales

(structurellement similaires aux virus originaux), construites de protéines recombinantes sous-unitaires, qui ont la capacité de s'assembler en une structure particulière, afin de reproduire d'une manière fidèle la structure des particules virales.

Les VLP ne sont pas infectieux car ils ne possèdent pas le génome viral. Cependant, la formation native des protéines antigéniques est bien préservée, ce qui améliore leur immunogénicité par rapport aux protéines libres[27].

#### **4.2.5 Plasmo VLP**

Un nouveau concept vaccinal est celui des plasmoVLP, c'est une stratégie qui combine les avantages des vaccins VLP et ADN.

Ils sont des vaccins à ADN capables de former des VLP, in vivo, recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux, offrant l'avantage d'une production rapide, simple, à grande échelle et peu onéreuse des vecteurs ADN plasmidiques permettant une forte immunogénicité des antigènes véhiculés, exprimés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées.

L'avantage de la formation des VLP a également été observé pour la génération des anticorps neutralisants et l'induction d'une immunité antivirale protectrice[34].

#### **4.2.6 Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques**

La capture et la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques (CD) sont considérés comme des étapes cruciales dans l'immunogénicité vaccinale. De nombreuses stratégies aujourd'hui visent à remettre précisément les antigènes à ces cellules. C'est pour ça, les antigènes pouvant couplés à des toxines bactériennes capables de se fixer sur des molécules de surface des CD ou à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface de ces cellules.

Ainsi le ciblage spécifique des cellules présentatrices d'antigène(CPA) par l'utilisation de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendant les CD spécifiques.

Dans l'ensemble, ces stratégies permettant la présentation des antigènes par les CPA et donc l'induction des réponses CTL (lymphocytes T cytotoxiques). elles sont essentiellement développées en vaccination anti-tumorale ou anti-infectieuse (paludisme, VIH) et sont actuellement testées en clinique humaine [34].

#### **4.2.7 Vaccins cellulaires**

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés à l'induction de réponses cellulaires. Ils sont composés de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées d'antigènes tumoraux.

Conceptuellement, l'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, dans la vaccination anti-tumorale est satisfaisante, parce que ces cellules constituent une véritable source d'antigènes tumoraux qui seront reconnus en présence de l'adjuvant de façon active.

Afin d'améliorer 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 CPA artificielles authentiques capables d'activer efficacement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux.

Par ailleurs, l'utilisation de ces cellules chargées avec d'antigènes tumoraux est une stratégie plus directe pour induire efficacement des réponses T spécifiques chez les patients traités[34].

### **5. Fabrication et contrôle qualité**

Le développement des vaccins est une approche étape par étape ; à partir d'essais précliniques jusqu'à leur mise à disposition en pharmacie, ces étapes ont a pour but de transformer le « candidat vaccin » en « vaccin final ».

#### **5.1 Essais cliniques**

Le développement clinique d'un vaccin, c'est-à-dire les essais sur l'homme, se déroule comme pour le médicament en 3 phases avant la demande de commercialisation[39].

Avant de commencer les études chez l'homme, il est essentiel de passer par une phase de test appelée phase de développement « préclinique ». Cette phase a lieu au laboratoire, puis chez l'animal. Dans ce cadre, l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité du vaccin candidat doivent être testées [24].

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

Ils doivent être réalisés en 3 phases au cours desquelles davantage de sujets sont contrôlés progressivement, vue que l'objectif est de mesurer finement la tolérance et l'efficacité du vaccin (figure 4) [2].

- **Phase 1**

Le vaccin est administré à un petit nombre (<100) de volontaires d'adultes sains (toujours un adulte en bonne santé même si le vaccin concerne l'enfant) afin d'évaluer son innocuité (absence d'effet secondaire), l'absence de toxicité de la préparation et de confirmer qu'il provoque une réponse immunitaire (l'immunogénicité du vaccin) en fonction des doses que l'on administre. Généralement, au cours de cette phase[21].

- **Phase 2**

Plusieurs centaines de participants (50 à 500 personnes) reçoivent le vaccin. Les caractéristiques de ces volontaires (comme l'âge, le sexe) sont les mêmes que celles de la personne à qui le vaccin est dirigé. Cette phase comprend habituellement plusieurs essais pour traiter les différentes formulations du vaccin et les différents groupes d'âge (nourrissons, jeunes enfants, adolescents, personnes âgées)[21].

Cette phase a pour but d'évaluer de manière plus approfondie l'innocuité du vaccin dans la population cible, déterminer la dose la plus efficace (schéma de vaccination), identifier la voie d'administration la plus adéquate et la formulation optimale qui confèrent la meilleure immunogénicité [40,41].

- **Phase 3**

Dans ce cas plusieurs milliers de sujets volontaires ont reçu le vaccin, puis l'ont comparé à un groupe identique de personnes qui ont reçu un produit comparatif et pas le vaccin en cause à l'étude, pour déterminer à une grande échelle l'innocuité et l'efficacité du vaccin [21].

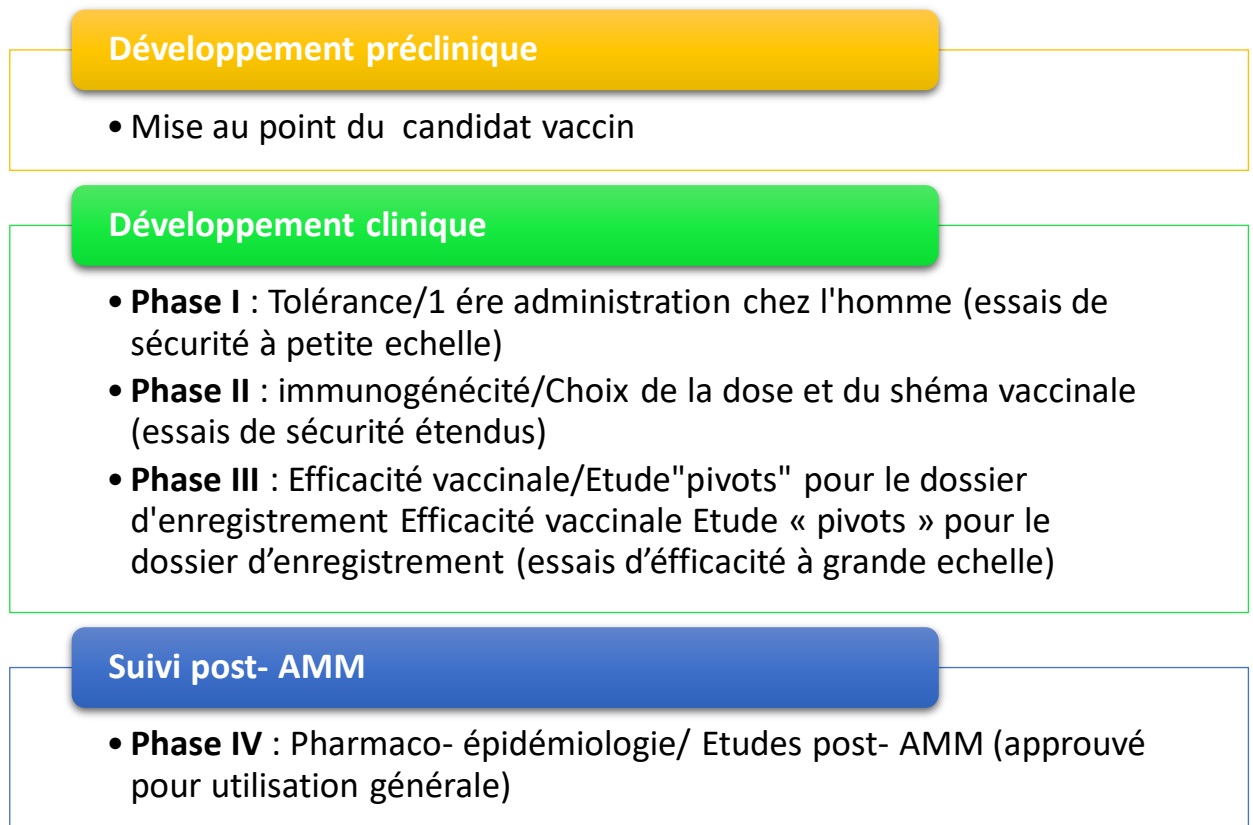


Figure 4 : Les étapes de développement du vaccin[1].

Une série d'étapes est nécessaire, quand les résultats de ces essais cliniques sont disponibles, dont l'examen de l'efficacité et de l'innocuité[21].

Selon les vaccins concernés, la collecte des données scientifiques nécessaires sur l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), peut prendre des années, voire des décennies (exemple du VIH/sida)[2].

## 5.2 Obtention d'AMM

Le vaccin est un médicament immunologique, avant qu'il soit autorisé à être commercialisé il doit suivre la même procédure d'évaluation qu'un médicament conventionnel.

A la fin des essais clinique, le fabricant dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes pour évaluer la balance bénéfice risque et vérifier de la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin[40].

Le dossier doit démontrer le respect des critères de qualités, l'innocuité et l'efficacité du vaccin en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les monographies de la pharmacopée. Enfin, des inspections des sites de production et des sites d'investigation clinique sont effectuées par les autorités réglementaires avant la délivrance de l'AMM[42].

Lorsque le vaccin est autorisé, la fabrication à grande échelle commence. L'antigène est inactivé ou affaibli. Tous les ingrédients sont associés, afin de former un vaccin complet [43].

### **5.3 Production industrielle**

Un fois un principe actif immunogène mis au point en recherche, le premier enjeu du développement consiste à réussir à maîtriser les changements d'échelle successifs, de la paillasse à la phase pilote puis à l'étape industrielle tout en conservant les caractéristiques du produit. Cela nécessite la mise en œuvre de techniques de validation, de contrôles et d'assurance qualité[42].

#### **5.3.1 Fabrication**

Deux étapes majeures très différentes doivent être prises lors de la fabrication d'un vaccin : la fabrication biologique et la fabrication pharmaceutique (figure 5).

La fabrication biologique comprend plusieurs étapes qui mènent à la production d'une unité, « un lot » d'antigène(s) vaccinal(aux) mélangé(s) dans certains cas avec un adjuvant pour constituer, « un vrac » de principe actif (drug substance)[44].

Le principe actif sera ensuite formulé et réparti au cours des étapes de fabrication pharmaceutiques en produit fini, « le vaccin » (drug product)[42,45].

##### **5.3.1.1 Fabrication biologique**

Cette étape a pour but d'isoler le composé (l'antigène) à partir du pathogène. Elle comporte les étapes de culture, récolte, concentration et purification de l'antigène et inactivation.

Ce processus de fabrication biologique permet de délivrer l'antigène concentré, purifié et inerte : c'est le principe actif des vaccins[39].

Le point de départ du procédé est d'établir un lot de semence viral ou bactérien ou une banque cellulaire primaires (« master seed » ou « semence mère ») à partir d'une souche initiale de microorganismes ou de cellules caractérisée.



L'objectif de cette étape est de disposer d'une source génétiquement stable à long terme afin de garantir des vaccins de qualité, indemne de toute contamination par des agents adventices qui pourraient être présents soit dans l'isolat initial soit dans les milieux de culture utilisés dans la semence initiale [42].

#### **Production des antigènes bactériens :**

Une première culture commence par l'inoculation d'un milieu de culture semi-synthétique liquide ou solide approprié du matériel congelé ou lyophilisé du lot de semence de travail.

Des amplifications successives sont ensuite effectuées par étapes d'une durée de quelques jours.

La fraction antigénique est ensuite récoltée par filtration ou par centrifugation.

Selon les vaccins de nombreuses étapes d'extraction et/ou de purification succèdent au recueil de l'antigène brut présent dans le milieu de culture ou dans les bactéries.

Enfin, des traitements additionnels de l'antigène purifié sont parfois nécessaires pour obtenir des valences vaccinales[42].

#### **Production des antigènes viraux :**

Le progrès de la production du vaccin viral est étroitement associé à celui de la culture cellulaire (la multiplication du virus ne peut se faire qu'à l'intérieur d'une cellule vivante). La culture sur œuf embryonné a été une étape cruciale dans la transition de la culture virale in vivo et in vitro[42].

#### **Récolte de l'antigène :**

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture. Deux techniques de recueil de l'antigène sont utilisées selon la phase de la culture virale ou de la fermentation bactérienne dans laquelle se trouve l'antigène. Soit les cellules sont récoltées et le milieu éliminé par centrifugation aseptique, pour les antigènes inclus dans les corps microbiens (antigène du vaccin coqueluche à germe entier) ; soit le milieu de culture est récolté et les cellules éliminées par centrifugation ou filtration aseptique (les antigènes solubles : polysides capsulaires, exotoxines...).

#### **Purification et concentration :**

Après sa récolte et sa concentration, l'antigène est purifié. La purification consiste à séparer l'antigène des autres constituants présents dans l'extrait brut (protéines, endotoxines, acides

nucléiques...) provenant soit des germes cultivés, soit des composés apportés dans les milieux de culture.

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple). Elle a deux objectifs : permettre de diminuer les volumes à traiter tout le long des étapes de purification et de commencer à purifier la fraction antigénique.

**Inactivation** : est l'étape qui vise à supprimer totalement le pouvoir pathogène d'un microorganisme ou d'une toxine (par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde) tout en gardant ses propriétés immunogènes, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie afin d'obtenir le principe actif (valence antigénique)[42], notamment pour le virus contre la coqueluche, la rage, les toxines de la diphtérie, du tétanos par la chaleur ou par l'ajout de certains agents chimiques[39].

Les conditions de réalisation de l'inactivation chimique ou thermique et les contrôles associés doivent être d'une rigueur absolue pour garantir l'absence de germes vivants[45].

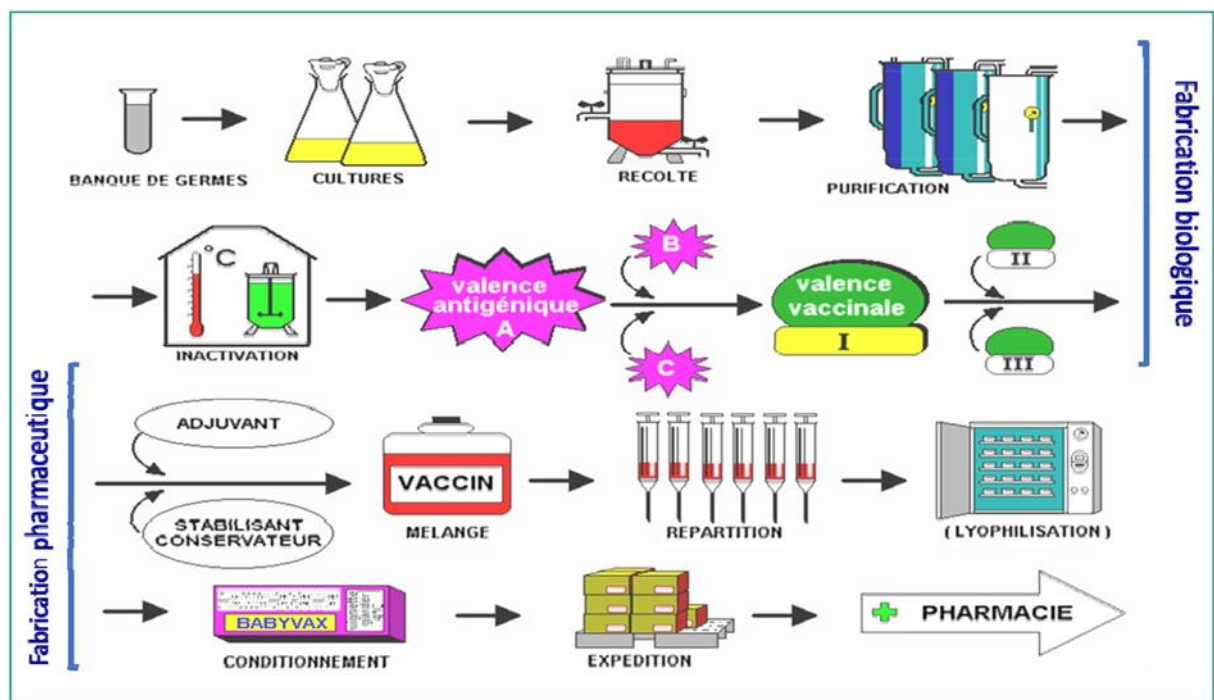


Figure 5 : Les principales étapes de la production d'un vaccin[42].

### **5.3.1.2 Fabrication pharmaceutique**

La seconde étape du processus de fabrication est d'ajouter les éléments nécessaires à l'antigène concentré purifié (stabilisants, conservateurs, adjuvants...) afin d'obtenir un produit stable et actif capable d'être réparti en seringues ou flacons puis conditionné dans son emballage final, qui sera proposé par la suite en pharmacie[39].

L'antigène une fois sous forme de vrac, mélangé ou non avec un adjuvant, est ensuite transformé en produit fini par les étapes successives de la fabrication pharmaceutique.

Commençant par l'étape de la formulation ; on ajout des adjuvants et des stabilisants, puis l'étape du remplissage ou la répartition aseptique, le produit est mis en seringue ou en flacons de manière stérile. Enfin la lyophilisation qui consiste à préserver la structure moléculaire des antigènes et des germes et donc d'assurer une meilleure stabilité et une meilleure conservation par la déshydratation d'une solution gelée, sous vide. Ce processus est souvent utilisé pour certains vaccins vivants atténués (trop fragiles pour être conservés sous forme liquide au froid), qui doivent être congelés (Vaccin Polio Oral (VPO)) ou, plus souvent, lyophilisés). Cela est dû au fait que les vaccins sont des composés thermosensibles que l'on ne peut stériliser dans leurs récipients finaux.

L'ensemble des phases de développement d'un vaccin, des fois peut prendre plus d'une décennie. Dans le cas du vaccin contre la COVID-19, et pour accélérer les résultats, les chercheurs et les développeurs travaillent en parallèle sur plusieurs phases différentes[43].

### **5.3.2 Emballage**

Le vaccin est conditionné, après sa fabrication en grande quantité, dans des flacons en verre (un matériau durable et capable de maintenir son intégrité dans des températures extrêmes), ensuite le vaccin est emballé soigneusement pour un stockage au froid et un transport en toute sécurité[43].

Le conditionnement qui aboutit au produit fini est donc le résultat d'une combinatoire complexe parmi le nombre de présentations différentes : multi ou mono-doses, flacons ou seringues, pré-remplies ou non, leur étiquetage spécifique, les documents attachés au produit, notice patient, et la boîte finale contenant une quantité variable de flacons ou de seringues. Toutes ces opérations de conditionnement sont soumises à des contrôles stricts et font l'objet d'une documentation[42].

### **5.3.3 Stockage :**

Les vaccins peuvent être détériorés ou dangereux à utiliser, s'ils ne sont pas stockés à la bonne température, ils deviennent moins efficaces, voire inactifs.

La majorité des vaccins ont besoin d'un stockage réfrigéré entre 2 et 8 °C. D'autres nécessitent des températures allant jusqu'à -20°C. Certains des vaccins les plus nouveaux doivent être conservés ultra froids à -70°C. Avec les vaccins congelés, certains d'entre eux peuvent être stockés à des températures entre 2 et 8 °C en toute sécurité pendant une période bien définie [43].

Les normes de conservation des vaccins sont définies par le fabricant et le programme national de vaccination[39].

### **5.3.4 Expédition :**

Les vaccins sont expédiés par des équipements spécifiques qui ne compromettent pas l'intégrité du produit. Les expéditeurs des vaccins, afin de garder la chaîne du froid. Une fois que les expéditions arrivent au pays de destination, les vaccins sont transportés par des camions réfrigérés de l'aéroport jusqu'à la chambre froide de l'entrepôt.

Afin d'amener les vaccins de la chambre froide aux centres régionaux où ils sont stockés dans des réfrigérateurs, des glacières portatives ont été utilisées[43].

### **5.3.5 Contrôle qualité :**

En dehors de la fabrication proprement dite, le produit subit un ensemble de contrôles dont l'activité représente en moyenne 75 % de la durée du cycle de fabrication total[45].

Les contrôles représentent une activité quantitativement et qualitativement importante de la production d'un vaccin, sont garant de la qualité des produits intermédiaires et du produit fini concernant la sécurité, l'activité, la pureté et la stabilité. La conformité des résultats de contrôles aux spécifications définies, dûment documentée, est requise pour la libération des lots de vaccins avant leur commercialisation[42].

Une surveillance permanente des effets secondaires indésirables après l'administration du vaccin, aussi les réponses des sujets vaccinés[43].

Lorsque ces contrôles sont satisfaisants, les lots sont libérés et prêts à être approuvés et introduits dans un programme national de vaccination.

## **6. Calendrier nationale de vaccination**

L'Etat a établi un programme de vaccination à pratiquer à tous les individus en fonction de leur âge appelé le calendrier vaccinal [1].

Avant de déterminer le nombre de doses initiales, le nombre et la fréquence de rappels..., il faut de déterminer l'âge le plus approprié pour chaque vaccin, en tenant compte de la période de la vie où l'enfant est le plus souvent exposé, de son aptitude à répondre à la stimulation du vaccin, de l'épidémiologie et des risques de la maladie en fonction de l'âge [17].

Pour être correctement protégé contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale, il faut être à jour vis-à-vis du calendrier vaccinal.

Certains vaccins procurent une protection de longue durée voire à vie au terme d'un schéma vaccinal limité à quelques doses sans nécessité de rappels : c'est le cas du vaccin rougeole, oreillons et rubéole (ROR) qui protège à long terme avec 2 doses ou du vaccin hépatite B où 3 doses protègent potentiellement à vie.

Certains vaccins nécessitent une primo vaccination dont le rôle est d'activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B des centres germinatifs, permettant la production d'anticorps, leur maturation d'affinité en 3 à 6 mois et surtout d'induire une mémoire immunitaire. La pratique ultérieure de rappels réguliers va utiliser cette mémoire immunitaire pour renforcer les défenses qui s'amenuisent avec le temps (vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la polio, la coqueluche, la grippe).

Le rattrapage de vaccination recouvre plusieurs situations : mettre à jour les vaccinations des personnes n'ayant pas reçu les vaccinations recommandées ou les rappels ou reçu un schéma vaccinal incomplet. Le rattrapage peut être aussi un élargissement de la cible de la vaccination en permettant aux personnes qui n'appartiennent pas à la tranche d'âge où la vaccination est normalement pratiquée de recevoir quand même ce vaccin[46].

Le rattrapage est obligatoire lorsque l'enfant n'a pas vraiment reçu de vaccins selon le calendrier recommandé. En fait, si une dose vaccinale a été administrée tardivement, la protection est retardée, mais avec une bonne qualité. Par contre, la réduction de l'intervalle de deux doses peut réduire l'efficacité du vaccin[2].

Seule une vaccination complète et parfaitement conduite selon le calendrier des vaccinations[47] permet de garantir la protection, qu'elle soit strictement individuelle comme

pour le cas du tétanos ou associée à une protection collective de la population pour les autres maladies à prévention vaccinale[48]. Comme l'objectif premier est d'établir une immunité par la primo-vaccination chez le nourrisson, un deuxième objectif sert à maintenir cette immunité chez l'enfant ainsi que l'adulte[2].

La preuve de l'efficacité d'un calendrier peut être estimée par la production d'anticorps spécifiques dans une forte proportion, au moins égale à 95 % des sujets vaccinés et une protection significative totale en cas d'exposition à la maladie ou lors de survenue d'une épidémie[17].

## **II. VACCINATION ET BASES IMMUNOLOGIQUES**

L'objectif premier de la vaccination est d'induire une immunité protectrice contre un agent pathogène infectieux (bactérie, virus ou champignon), d'établir une mémoire immunologique qui nécessite plusieurs acteurs pour être mise en place. Et de protéger ainsi contre les conséquences de l'infection.

Pour atteindre cet objectif, les vaccins sont principalement conçus pour s'attaquer aux mécanismes de défense naturels et activer le système immunitaire d'une manière similaire aux infections naturelles[24].

En effet, outre les vaccins et l'auto-immunité sont des domaines liés. L'efficacité d'un vaccin dépend de la réponse immunitaire de l'hôte contre un antigène, qui peut provoquer une réponse des cellules T mémoire au fil du temps[16,18].

La compréhension donc de l'immunologie et le développement des vaccins dépend fortement de notre compréhension du système immunitaire humain[49], il est important d'abord d'examiner les acteurs clés du système immunitaire et de comprendre comment elles sont produites, activées et régulées.

### **1. Système immunitaire**

Le système immunitaire humain comprend deux grands compartiments qui agissent ensemble ou de façon indépendante : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif au sein desquelles de nombreux acteurs jouent un rôle important (Figure 6). Ces deux

éléments fonctionnent de manière séquentielle et conjointe pour identifier les agents pathogènes cibles et d'initier la réponse de défense la plus efficace[5].

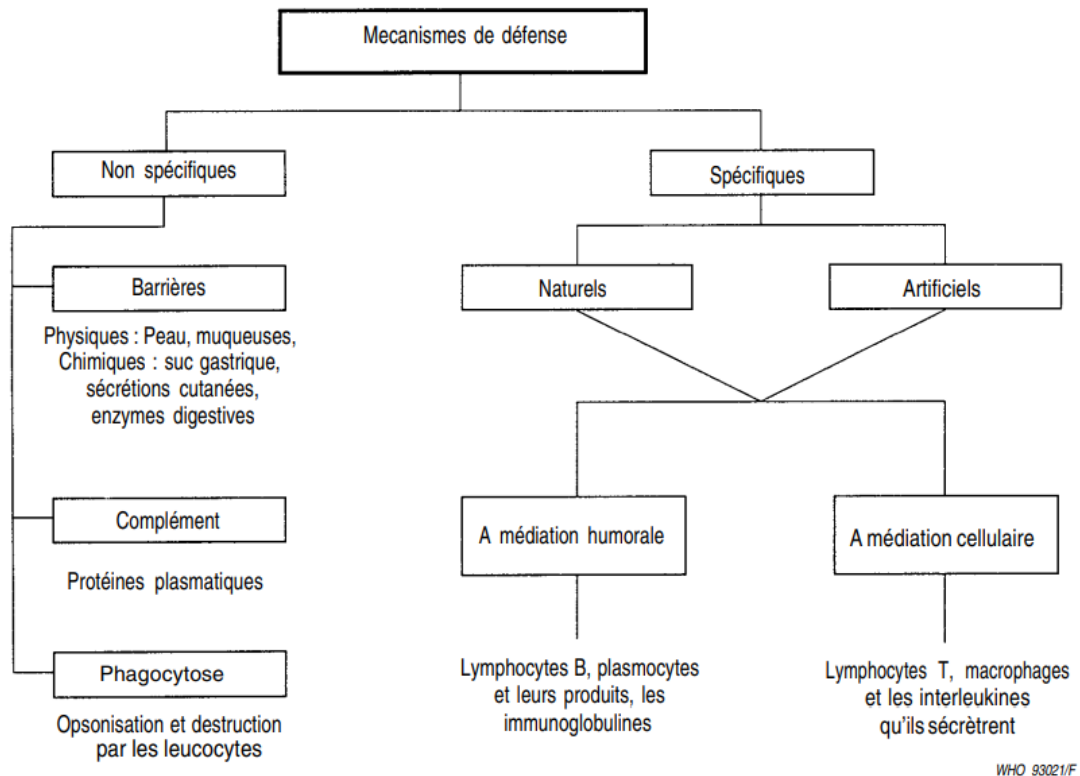


Figure 6 : Mécanismes de défense de l'organisme(l'immunité innée et adaptative)[23].

Le système immunitaire se présente par un réseau de cellules, de tissus et d'organes qui fonctionnent de manière coordonnée afin de protéger l'organisme contre les facteurs susceptibles de franchir les barrières chimiques et physiques [50]. La qualité de l'immunité vaccinale dépendra ensuite de la capacité des lymphocytes T auxiliaires CD4+ (LTCD4) à induire une réponse mémoire en activant les lymphocytes B, et de la capacité des lymphocytes B à produire des immunoglobulines protectrices [5, 51–53].

### 1.1 Immunité innée

Toutes les personnes normales ont des mécanismes de défense non spécifiques (figure 6). qui fonctionnent dès la naissance, sans nécessiter préalable d'un contact aux agents infectieux ou à leurs antigènes[23].

Les barrières physiques et chimiques constituent la première ligne de défense de l'organisme et comprennent des barrières physiques (la peau intacte, l'épithélium cilié, les membranes muqueuses) et chimiques (les acides de l'estomac et les sécrétions enzymatiques destructrices)[50].

Après l'invasion d'un agent pathogène, ce dernier sera détecté par le système immunitaire inné à l'aide des mécanismes de surveillance à détection moléculaire via des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), exposés par les cellules de ce système, soit dans les compartiments intracellulaires (c'est-à-dire les capteurs d'ADN/ARN), soit à la surface des cellules. Ainsi il est responsable de contenir et, idéalement, d'éliminer le fil immédiatement.

Les cellules épithéliales, les cellules endothéliales vasculaires et les fibroblastes peuvent également reconnaître les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et activer les cellules immunitaires innées lorsqu'elles sont infectées, stressées ou endommagées. Cette action est médiée par des messagers chimiques comme les chimiokines et les cytokines qui sont sécrétés par les cellules infectées et/ou les cellules immunitaires innées pour attirer d'autres cellules innées résidentes et environnantes vers le site de l'infection. Alors que la défense fournie par les mécanismes de l'immunité innée est en principe suffisante pour résoudre une infection[16].

Bien que les mécanismes de défense innée soient préétablis et réagissent rapidement, ils manquent de spécificité et ne sont pas équipés pour fournir une réponse immunologique par mémoire. En conséquence, l'immunité innée seule ne suffit pas pour les réponses immunitaires protectrices liées au vaccin qui dépendent fortement de l'induction de réponses immunitaires mémorielles.

## **1.2 Immunité adaptative**

Le système de défense spécifique n'est pas entièrement fonctionnel à la naissance, contrairement au mécanisme de défense non spécifique, il prendra un certain temps à se développer après l'exposition au microorganisme ou à ses antigènes. L'immunité spécifique peut être induite soit naturellement par l'infection, soit artificiellement par la vaccination[23].

La reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire adaptatif provoque une réponse immunitaire spécifique et ciblée qui conduit à l'élimination de l'agent pathogène et l'arrêt de la maladie infectieuse. En outre, au cours d'une réponse immunitaire adaptative, des



cellules mémoires spécifiques aux antigènes sont générées, ce qui fournira une réponse immunitaire plus forte et plus rapide chaque fois que le corps est de nouveau attaqué par le même agent pathogène dans le futur[50].

L'immunité spécifique est divisée en deux composantes étroitement liées, l'une impliquant les cellules (l'immunité à médiation cellulaire) et l'autre les anticorps (l'immunité humorale). Ces derniers montrent l'indicateur le plus pratique de l'immunité, puisqu'ils sont les mieux connus des différents éléments du système immunitaire[23].

Les composants cellulaires de la réponse immunitaire adaptative sont des lymphocytes capables de reconnaître spécifiquement les antigènes, et peuvent exprimer une grande variété de molécules réceptrices spécifiques aux antigènes[54,55].

### **1.2.1 Immunité à médiation humorale**

L'immunité à médiation humorale est associée aux cellules de lymphocytes B et ses dérivées, qui sont les plasmocytes produisant des anticorps (immunoglobulines). Au niveau des ganglions lymphatiques et dans la rate des réponses vaccinales spécifiques sont induites vers lesquels apparaissent des antigènes solubles et/ou transportés par les cellules dendritiques (figure 7).

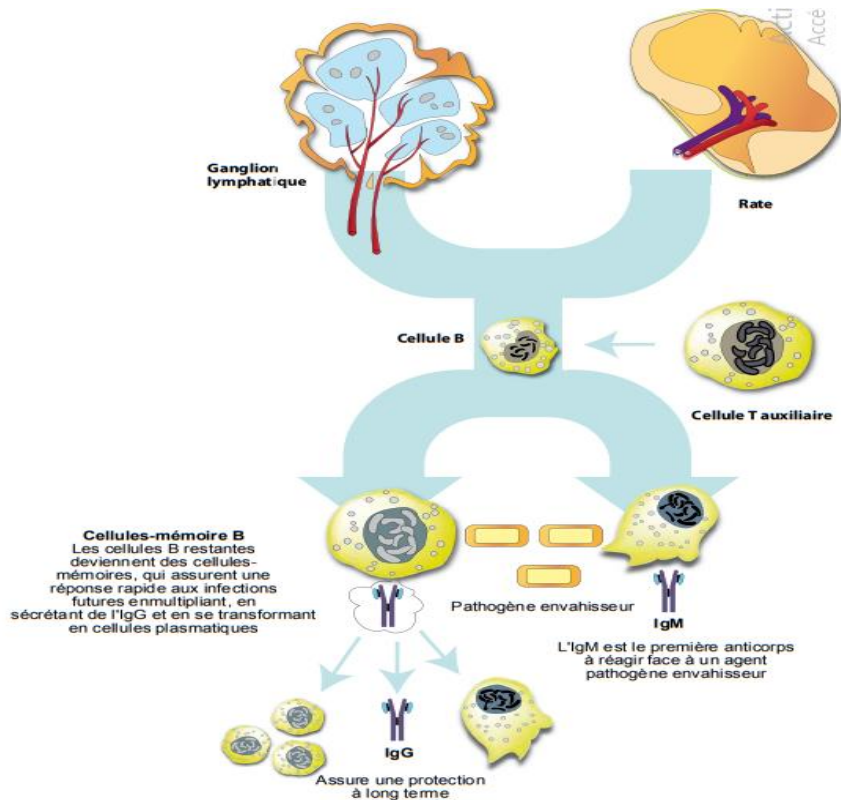


Figure 7:Immunité humorale[2].

### 1.2.1.1 Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des anticorps appartenant à un groupe de protéines globulaires [16]. Cinq classes d'immunoglobulines ont été identifiées en fonction de la structure de leurs chaînes lourdes (IgG, IgM, IgA, IgD et IgE)[23].

Les IgG facilitent la phagocytose et lysent les bactéries, elles neutralisent les virus et les toxines bactériennes, alors que les IgM sont notamment efficaces pour la lyse des agents infectieux via le complément.

Les IgA sont responsables de l'immunité des muqueuses contre les virus et limitent la croissance bactérienne à la surface des muqueuses. Les IgE ont un rôle primordial dans les réactions allergiques. Le rôle des IgD est mal connu jusqu'à maintenant.

Ces anticorps sont libres dans le plasma ou les liquides biologiques (principalement pour les IgG et IgM), présents dans les muqueuses (IgA surtout) et peuvent pénétrer dans la majorité

des tissus, traverser le placenta (IgG principalement) et passer dans le lait (principalement pour les IgA)[5,16,51,52].

Au cours de l'infection aiguë, généralement les IgM se produisent dans les premiers jours suivant le début des symptômes et un pic de concentration atteint en 7 à 10 jours (infection récente ou en cours). Après cela ils diminuent progressivement à des concentrations indécélables au cours des mois suivant la guérison de l'infection.

Après la vaccination ou pendant l'infection naturelle, les IgG apparaissent souvent en même temps que les IgM, ou un ou deux jours plus tard. Par la suite on note une augmentation rapide des taux des IgG (figure 8).

Les IgG persistent souvent à des faibles concentrations pendant des années, néanmoins ils peuvent être détectés par des tests appropriés suffisamment sensibles. Une réponse de rappel se produit lors d'une nouvelle vaccination ou une réinfection. Par la suite ils viennent les IgA en pour leur abondance dans le sérum[23].

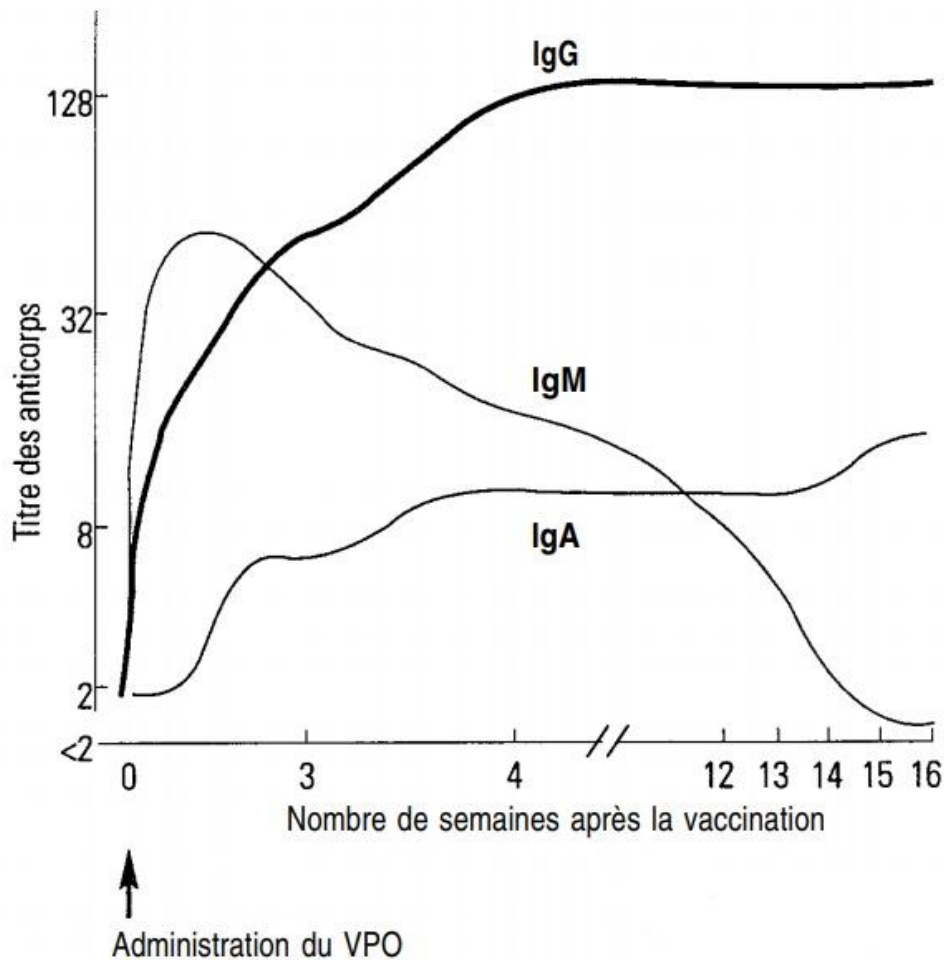


Figure 8: les classes d'anticorps sériques apparut au fil du temps après la vaccination initiale du VPO[23].

### 1.2.1.2 Lymphocytes B

Les LB représentent le deuxième compartiment effecteur de la réponse immunitaire adaptative. Elles se développent initialement dans la moelle osseuse et elles ont un rôle de présentation de l'antigène mais leur rôle principal est la sécrétion d'immunoglobulines et leur différenciation en cellules mémoires, induite par l'action des LTCD4[56].

Lorsque le premier contact avec l'antigène est fait, l'antigène activera les lymphocytes B mémoires qui seront différenciés en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines de faible affinité (IgM), puis des IgG et IgA(de plus grande affinité) via le mécanisme de commutation isotypique.

Lors d'un second contact avec l'antigène, les plasmocytes génèrent des Ig de haute affinité (IgG et IgA principalement) en grande quantité et avec un délai rapide. Cette production d'anticorps est essentielle pour l'efficacité de la majorité des vaccins préventifs[11].

### 1.2.2 Immunité à médiation cellulaire

La synthèse des anticorps contre divers déterminants antigéniques n'est pas seulement le but des réponses aux infections, mais aussi le développement d'une immunité à médiée par les cellules (les cellules lymphoïdes), envers certains composants du microorganisme(figure 9)[23].

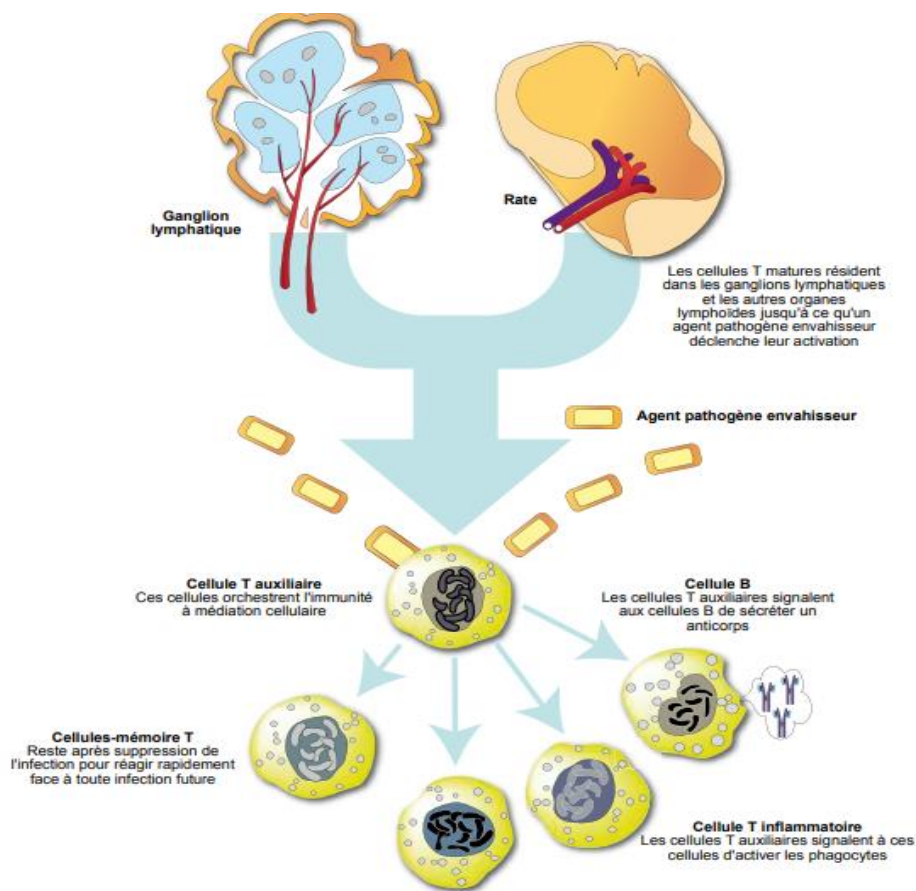


Figure 9:Immunité cellulaire[2].

L'immunité à médiation cellulaire est associée aux lymphocytes T, avec les macrophages et les lymphocytes comme des effecteurs. Elle entraîne la fonction de divers types de lymphocytes T et les substances solubles qu'ils génèrent, les lymphokines (interleukines), des

vrais signaux pour une communication entre différents types de cellules incluses dans la réponse immunitaire[23].

### **1.2.2.1 Lymphocytes T**

Les lymphocytes T sont des cellules produites dans le thymus. Et elles présentent une variété de lymphocytes conférant une fonction effectrice, ou régulatrice.

Celle avec une fonction régulatrice expriment de faveur des protéines de surface cellulaire de différenciation CD4, appelés cellules T CD4 positives. Ils dirigeront la réponse immunitaire vers une réponse cellulaire (activation des lymphocytes T cytotoxiques (LTCD8) et des monocytes/macrophages responsables de l'immunité contre les pathogènes intracellulaires) [16,53].

Les cellules T effectrices sont caractérisées par l'expression de la molécule de surface cellulaire CD8 [43,44].

Elles ont la capacité de détruire et d'éliminer les cellules infectées par des agents pathogènes intracellulaires[5].

En effet, l'activation des LTCD8 doit passer par la présentation par une cellule infectée de l'antigène associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). En présence de LTDC4, les LTCD8 vont se transformer en cellules mémoires[5,16].

Chaque cellule T exprime une molécule réceptrice unique spécifique à l'antigène (TCR). Les TCR ne peuvent cependant pas reconnaître directement des structures pathogéniques complètes. Le TCR reconnaît plutôt des fragments moléculaires qui doivent être présentés en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). En conséquence, l'activation des lymphocytes T dépend fortement de l'interaction avec les CPA.

Les CPA professionnelles, dérivées de phagocytes spécialisés appelés cellules dendritiques (CD), d'ingérer des protéines dérivées d'agents pathogènes. Après la phagocytose, les antigènes sont décomposés en fragments de peptides, ces derniers sont transportés à la surface des cellules où ils sont incorporés dans les molécules du CMH[16].

Après la reconnaissance de l'antigène, les LTCD4 déclenchent une sécrétion de nombreuses cytokines (facteurs solubles) qui exercent des propriétés antimicrobiennes directes ou induisent la prolifération des LT helpers et des LTCD8 ainsi que la différenciation des lymphocytes B en

plasmocytes [5,57,58].

L'interaction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative est cruciale pour générer et maintenir une réponse immunitaire protectrice. Et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) spécialisées sont particulièrement importantes pour établir un pont entre les deux compartiments du système immunitaire [16,51]

## **2. Réponse vaccinale**

Il existe deux types de réponses vaccinales : la réponse primaire, suivant la première injection et la réponse secondaire induite par la seconde injection, le rappel qui a lieu plus d'un mois(en pratique jamais moins d'un mois) après la première injection[5,16].

### **2.1 Réponse primaire**

Lors de la première rencontre avec un antigène, on ne dispose généralement que d'un petit nombre de lymphocytes exprimant une spécificité antigénique donnée. Cette réponse dite primaire, correspondant à la primo-vaccination, correspond à une chaîne complexe impliquant la coopération de tous les acteurs de l'immunité, innée et adaptative[16,52,53].

Après avoir été activés par reconnaissance d'antigène, les lymphocytes T et B prolifèrent rapidement, conduisant à une augmentation du nombre de cellules exprimant des récepteurs d'antigènes spécifiques. Certaines de ces cellules se différencieront en cellules effectrices, tandis que d'autres deviendront des "cellules mémoires" (figure 9), capables de survivre plus longtemps chez l'hôte.

Toute exposition à un antigène (pathogène ou vaccin) entraînera une modification à long terme du répertoire cellulaire, de sorte que la fréquence relative des cellules T et B spécifiques d'un antigène individuel est accrue chez les individus exposés à l'antigène par rapport aux individus naïfs[57,59].

### **2.2 Réponse secondaire**

Les cellules T et B mémoires développeront des réponses secondaires (de rappel) lorsqu'elles rencontrent leurs antigènes spécifiques. Le mécanisme qui déclenche la réactivation des cellules B mémoire et met en place la réponse immunitaire acquise.

La réponse adaptative à l'exposition secondaire conduit à l'expansion et à la différenciation rapides des cellules T et B mémoires à des cellules effectrices. Ensuite, les IgG ou IgA sécrétées

par les lymphocytes B augmentent, de manière significative, rapide et durable. Cette réponse se caractérise par un temps de latence court et un taux d'IgG et d'autres isotypes d'anticorps plus élevé que les taux d'IgM [11].

### **2.3 Mémoire immunitaire**

Cependant, la propriété la plus importante de l'immunité adaptative est sa capacité à établir une réponse immunologique mémoire, assurant une réponse immunitaire protectrice plus forte et plus rapide chaque fois qu'elle est à nouveau mise à l'épreuve par le même agent pathogène, la mémoire immunologique réduit le temps de réaction immunologique à quelques jours, ce qui permet de prévenir efficacement toute réinfection future avec le même agent[16].

Cette capacité à établir une réponse de mémoire immunologique est également la base fondamentale des effets biologiques des vaccins[60].

La mémoire immunologique persiste très longtemps, même lorsque le taux d'anticorps, qui diminue progressivement, devient très faible. Lors de toute nouvelle introduction de l'antigène (vaccinal ou infectieux), ces populations de lymphocytes sont à nouveau capables de produire rapidement de grandes quantités d'anticorps[11].

### **2.4 Facteurs influençant la réponse vaccinale**

Les facteurs influencent la réponse immunitaire soit des facteurs associés aux vaccins (le mode et la dose d'administration, les types de vaccins, les conditions de conservation et péremption), ou des facteurs liés à l'hôte en particulier celles qui modifient sa susceptibilité aux infections du fait de l'âge( immaturité du système immunitaire du nouveau-né et décroissance de la réponse à partir de l'âge de 40 ans), l'existence d'un traitement associé ou un état pathologique (maladies intercurrentes ou de traitements immunosuppresseurs, administration d'immunoglobulines) [61] .

Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, l'état nutritionnel et des facteurs génétiques encore assez mal connus. Ainsi il ne faut pas oublier les facteurs liés à l'agent infectieux[2,11].



### **III. VACCINATION ET MALADIES INFECTIEUSES**

Le principe de la vaccination dont on a déjà parlé est l'induction proactive d'une réponse immunitaire protectrice en imitant l'interaction naturelle d'une maladie infectieuse avec le système immunitaire humain. la vaccination peut modifier l'épidémiologie des micro-organismes et être responsable de la réduction de la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques ou de la protection indirecte d'individus non immunisés[62,63].

La vaccination constitue aujourd'hui un des moyens et des interventions médicales les plus efficaces de lutte anti-infectieuse et de réduire la morbidité et la mortalité des maladies infectieuses [16,34].

#### **1. Maladies infectieuses**

Les maladies infectieuses font référence aux maladies qui surviennent lors de la transmission direct ou indirect d'un pathogène (bactérie, virus, parasite ou champignon) d'une personne, d'un réservoir contaminé ou d'un animal ou à un hôte réceptif. Par conséquent, il est causé par l'interaction entre l'agent infectieux, son hôte et des facteurs environnementaux [2,64].

À la fin des années 1970 on parlait de «la fin des maladies infectieuses ». Cet optimisme est le résultat du succès de contrôle les maladies infectieuses grâce au développement de l'assainissement de l'environnement, de l'hygiène, à l'avènement des anti-infectieux et des vaccins et programmes de vaccination, et du progrès social[65].

#### **1.1 Prévention des maladies infectieuses**

Le contrôle et la prévention des maladies infectieuses reposent sur l'amélioration des conditions de vie et du niveau d'éducation sanitaire des populations, le dépistage et le traitement des cas dépistés, les chimioprophylaxies individuelles ou collectives, la lutte antivecteur, et la vaccination[64].

Nous devons observer toutes les précautions supplémentaires contre l'infection, indépendamment des vaccins ou des médicaments qui leur ont été prescrits[66].

### **1.1.1 Hygiène, assainissement et éducation sanitaire**

Les précautions d'hygiène sont le premier rempart pour prévenir et ralentir la diffusion des micro-organismes pathogènes.

La bonne qualité de l'eau de boisson fait davantage pour la santé publique que n'importe quel vaccin ou médicament. La qualité de l'eau doit être contrôlée de façon régulière, et des directives doivent être prévues et applicables dans le cas de pollution éventuelle.

### **1.1.2 Dépistage**

Le dépistage, obligatoirement suivi du traitement des malades, a une importance épidémiologique capitale lorsque l'homme représente le seul ou le principal réservoir de virus. L'efficacité de cette technique simple a été démontrée à plusieurs occasions (maladies sexuellement transmissibles, lèpre lépromateuse, tuberculose bacillifère, trachome). Lorsque l'homme n'est pas le principal réservoir de virus, ou bien si la transmission nécessite l'intervention d'un vecteur, le dépistage devra s'intégrer dans un ensemble de mesures plus vaste.

### **1.1.3 Chimio prophylaxies collectives**

La chimio prophylaxie collective permettent, sinon l'éradication, du moins le contrôle d'endémies spécifiquement humaines, et limitent l'extension des poussées épidémiques. Elles ont montré leur efficacité à plusieurs situations : choléra en période d'épidémie, paludisme, filarioses[64].

### **1.1.4 Lutte antivecteur**

La lutte antivecteur suppose l'identification précise de l'espèce impliquée, et une bonne connaissance de son mode de vie et de ses exigences écologiques (climat, altitude, horaires de repas).

La lutte antivecteur peut être chimique (épandage d'insecticides) ; mécanique (piégeage) ; écologique (aménagement de l'environnement et utilisation de prédateurs) ; elle peut aussi reposer sur la protection individuelle (moustiquaires, répulsifs)[64,67].

### **1.1.5 Vaccination**

La vaccination est une méthode très efficace pour prévenir certaines maladies infectieuses. Du point de vue de l'individu comme de la santé publique, il est plus utile et plus économique

de prévenir que de guérir. Les vaccins sont généralement très sûrs et les réactions indésirables graves rares[66].

Le but de la vaccination est de protéger l'individu contre les maladies cibles, la communauté contre les risques d'épidémies[68].

Lorsque la couverture vaccinale (la proportion d'enfants qui reçoivent le vaccin recommandé) est de 85 à 90 %, pour une maladie donnée dans une population donnée, le taux de la population susceptible de recevoir le vaccin n'est plus suffisante pour maintenir la maladie dans cette population [69].

L'effet des vaccins dans les pays développés est spectaculaire. La plupart ont ainsi réussi à éliminer la polio, la diphtérie, et le tétanos néonatal. Toutefois, il existe encore des obstacles à la vaccination résultat de la population affectée (crainte injustifiée des effets secondaires, contre-indications abusives). D'autres sont le fait de la politique de santé (absence de système de surveillance des maladies à prévention vaccinale, par exemple oreillons, absence de centralisation des données de surveillance lorsqu'elles existent, différences de la politique vaccinale d'un pays à l'autre).

Dans les pays en voie de développement, les obstacles sont d'ordre technique (coût des vaccins, organisation des campagnes de vaccination, accès difficile des populations aux centres de soins)[70].

La pratique de la vaccination dans communauté permet de contrôler, sinon d'éradiquer, certaines maladies infectieuses contagieuses[11]. Ce contrôle est défini (d'après l'OMS) comme la réduction de la prévalence et de l'incidence d'une maladie et de la mortalité ou de la morbidité qu'elle provoque, à l'aide d'une action délibérée.

Avant d'envisager ce contrôle il faut remplir trois conditions indispensables ; la disponibilité du vaccins en quantités suffisantes, avec une efficacité pendant toute la période de son stockage et de son utilisation, et son administration doit être faite, en fonction du vaccin utilisé, à au moins 80 à 95 % des sujets à risques [71].

## **2. Vaccins et maladies cibles**

Avant d'introduire un vaccin dans les stratégies d'immunisation, il faut basée sur une évaluation de l'efficacité du vaccin, des caractéristiques de ses effets indésirables, de la charge de morbidité de la maladie, du coût du programme de prévention [2].

## 2.1 Tuberculose

La tuberculose est une infection bactérienne induite par le bacille de Koch (*M. tuberculosis*) provoque environ huit millions de nouveaux cas de maladie et de trois millions de décès chaque année. Même après la guérison, la maladie peut être réactivée et se propager à nouveau. La primo infection est généralement asymptomatique ; on obtient une guérison spontanée dans 90% des cas. Pourtant dans 10% des cas la bactérie persiste et peut évoluer en tuberculose maladie avec une 44 dissémination des mycobactéries dans l'organisme.

Mais elle peut progresser localement au niveau des poumons, entraînant l'apparition de pleurésie ou de bronchopneumonie. Ou par voie sanguine, et peut affecter de nombreux organes (méninges, viscères, os). Mais généralement elle se présente par des fièvres, d'une toux prolongée, avec une altération de l'état général [10,73].

Le seul vaccin pour toutes les maladies mycobactériennes aujourd'hui utilisé est le vaccin contre le bacille Calmette-Guérin (BCG), qui a été développé il y a près d'un siècle [74].

Ce vaccin vivant atténué contient une souche de bacille bovin *Mycobacterium bovis*. initialement virulente mais qui a subi 13 années de passages in vitro pour donner le jour à une version très atténuée [10,27,75].

Il est reconnu que la vaccination par le vaccin BCG est l'une des principales actions pour la prévention de la tuberculose, « Le vaccin induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire qui confère un niveau de protection variable contre l'infection à *M. tuberculosis* »[76].

L'étude sur les nouveau-nés a révélé que le pouvoir protecteur de la vaccination par le BCG variait considérablement selon la forme de tuberculose (tableau IV). Dans cette étude, l'efficacité la plus élevée s'élève à 80%, et elle est plus importante pour les formes graves de la maladie[77].

Elle permet de protéger principalement contre des complications importants de la tuberculose (la tuberculose disséminée et la méningite tuberculose), toutefois il ne prévient

la primo infection ni la forme pulmonaire qui est la cause principale de propagation de la bactérie [77,78].

Tableau IV : Pouvoir protecteur du BCG contre diverses formes cliniques de tuberculose[77].

<b>Forme clinique de tuberculose</b>	<b>Pouvoir protecteur (%) du BCG</b>
Formation de complexe primaire dans le poumon	<b>20</b>
Complexe primaire avec extension locale	<b>32</b>
Lymphadénite	<b>32</b>
Tuberculose osseuse	<b>39</b>
Méningite tuberculeuse	<b>52</b>
Tuberculose disséminée	<b>80</b>

Afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination BCG chez les enfants et/ou les nourrissons, l'OMS a financé deux types d'études: des études cas-témoins[79] et des études cas-contacts. Ces études ont été analysées par Milstien et Gibson[80], qui en ont conclu que l'efficacité des vaccins BCG modernes varie de 60 % à 90 % pour la tuberculose généralisée et la méningite tuberculeuse chez les jeunes enfants ; mais elle est un peu plus faible pour les autres formes de primo-infection tuberculeuse.

Une étude témoins appariés, effectuée à Bangkok (la capitale de la Thaïlande) [81] a montré que l'efficacité de la vaccination BCG néonatale était, après ajustement, de 83% [77].

En plus d'être un vaccin contre la tuberculose, le BCG s'est révélé efficace comme immunothérapie pour le cancer de la vessie. Bien que le mécanisme ne soit pas encore entièrement compris, on pense que le BCG se lie à la fibronectine en formant des complexes qui permettent la reconnaissance du "non-soi" par la réponse immunitaire innée des cellules Th1. En fin de compte, ces voies aboutissent à l'apoptose des cellules tumorales[18,82].

## **2.2 Hépatite B**

L'hépatite B est une maladie virale s'attaquant au foie transmise par un virus à ADN de la famille des Hepadnaviridae, le VHB, responsable de maladies hépatiques aiguës et chroniques.

C'est un virus à enveloppe avec divers antigènes : HBe, HBc et HBs. Les antigènes HBs se trouvent à la surface du virus et sont la cible des anticorps protecteurs.

L'hépatite B est une maladie qui se fait par la transmission parentérale, sexuelle et mère enfant. lorsque le système immunitaire réagit correctement, on peut avoir une guérison après la contamination, il y aura un passage à l'hépatite fulminante dans 0,1% à 1% des cas et dans 10% (90% chez les nouveau-nés) des cas l'hépatite B pourrait évoluer hépatite chronique puis développera en cirrhose puis en carcinome hépatocellulaire [78,83].

Chaque année, environ 780 000 personnes meurent des conséquences de l'hépatite B, comme le cancer du foie et la cirrhose , Le virus de l'hépatite B est entre 50 et 100 fois plus infectieux que le VIH [84].

Aujourd'hui, le vaccin de l'hépatite B est le premier vaccin qui prévienne à la fois l'infection aigue, l'infection chronique et le cancer [2].

Les vaccins contre le VHB ont réduit le problème de développer l'infection chronique. Ils sont considérés comme les premiers vaccins efficaces contre un cancer humain majeur, et il a encore été démontré qu'ils diminuent l'incidence du cancer du foie chez les enfants [18,85].

Trois éléments expliquent cependant le choix de cette vaccination. D'une part, on obtient ainsi progressivement une couverture vaccinale de la population permettant de limiter au maximum la circulation du virus. D'autre part, l'efficacité de la vaccination est d'autant plus durable qu'elle est réalisée tôt. Enfin, le risque de forme chronique est beaucoup plus élevé lorsque l'infection survient chez le nourrisson (on vaccine d'ailleurs le jour de la naissance les enfants de mère infectée)[86].

Les personnes qui se remettent entièrement de l'hépatite B aiguë ont une immunité à vie contre la maladie. La vaccination juste après la naissance est primordiale, elle permet d'instituer une protection en amont du risque (plus de 90% d'efficacité). Plus précisément, pour le vaccin mono-valent contre l'hépatite B, on sait qu'il a une grande efficacité et une immunogénicité, en une longue durée.

Ce vaccin présente une bonne tolérance, avec un rapport bénéfice/risque très en faveur de la vaccination. Le calcul du rapport bénéfice/risque pour une classe d'âge (800 000 enfants) a montré que la non vaccination était à risque de de trois hépatites fulminantes, 12 à 30 cancers primitifs du foie et 60 à 150 infections chroniques cirrhogènes [2].

La pratique de la vaccination des nourrissons et des jeunes enfants à grande échelle dans les pays à forte endémie a permis de réduire transmission et les taux d'infection du VHB de façons très rapide. Dans de tels cas, la vaccination de rattrapage pour les enfants plus âgés et les adultes est moins importante et il est préférable d'en tenir compte la mise en œuvre d'un programme de vaccination des nourrissons et une couverture vaccinale élevée chez les nourrissons et les jeunes enfants [2].

En effet, la protection à long terme contre l'hépatite B est basée sur une induction d'une immunité mémoire, qui apparait particulièrement efficace quand des niveaux élevés d'anticorps sont atteints un mois après l'administration d'une dernière dose du vaccin (anti-HBs:  $100 \geq \text{UI/l}$ ). Cette protection persiste encore même si les anticorps baissent, parce que la mémoire immunitaire peut se réactiver rapidement si nécessaire. Il est certes possible de doser les anticorps contre l'hépatite B (anti-HBs) dans le sang, même longtemps après la dernière dose de vaccin[2].

### **2.3 Coqueluche**

La coqueluche est une maladie respiratoire extrêmement contagieuse due à *B. pertussis* et plus rarement à *B. parapertussis*. Cependant, c'est la première cause de décès par les infections bactériennes pour les nourrissons de moins de 3 mois (hors nouveau-né)[87].

La bactérie se fixe aux cils respiratoires, produisent des toxines qui paralysent les cils, et provoquent une inflammation des voies respiratoires, ce qui entrave l'élimination des sécrétions pulmonaires. La transmission se fait le plus souvent par voie respiratoire (gouttelettes)[88].

Chez les nourrissons, la maladie peut être mortelle. Chez l'adulte les symptômes sont variables, en fonction de l'immunité qui se perd de façon progressive à la suite d'une ancienne vaccination. Souvent on observe une bronchite trainante avec une douleur thoracique et une toux spasmodique [89].

La vaccination anticoquelucheux est efficace et il y a une forte relation entre l'incidence de la coqueluche et la couverture vaccinale[87].

Près de 85 % des nourrissons, en 2019 au niveau mondial (116 millions) ont reçu trois doses de vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC3), en protégeant ces nourrissons contre des affections qui peuvent être graves, voire mortelles, et peuvent causer des séquelles

invalidantes. A la même année , certains pays connaissaient un taux de couverture du DTC3 de plus de 90 % [90].

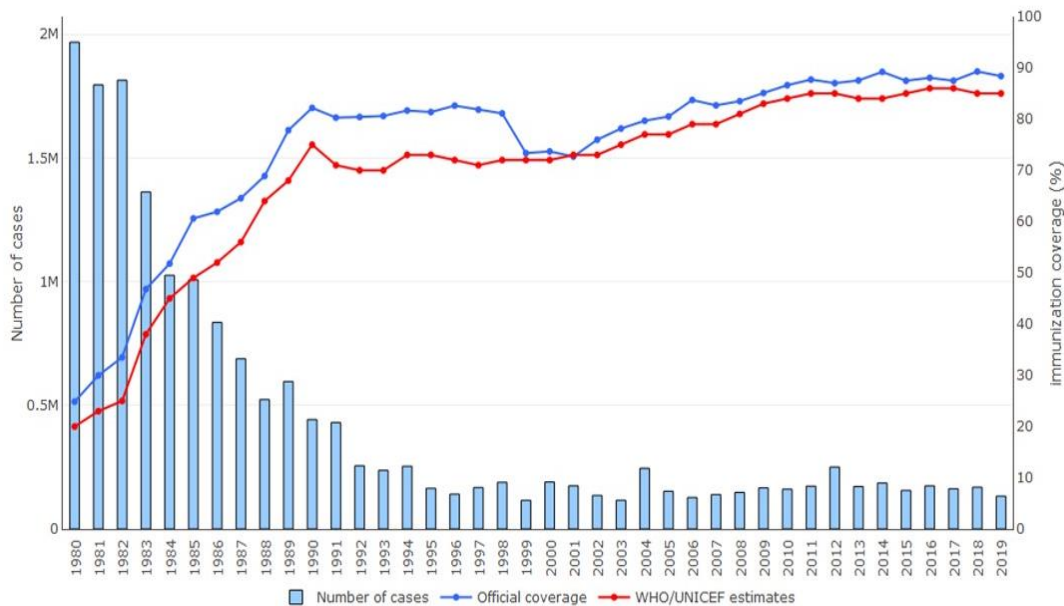


Figure 10 : Cas annuels déclarés de coqueluche dans le monde et couverture DTP3 1980-2019[198].

En termes d’efficacité, de composition et de méthode de préparation, les vaccins entiers et les vaccins acellulaires (contenant des antigènes de *B. pertussis* purifiée) sont très différents.

Le vaccin coquelucheux entier inactivé est utilisé avec succès depuis plusieurs décennies, il a permis d’obtenir une bonne protection des individus contre la coqueluche, soit en prévenant son apparition, soit en diminuant considérablement sa gravité [22].

Une série primaire de quatre doses de vaccin DTC à cellules entières était efficace de 70 à 90 % pour la prévention des maladies coquelucheuses graves. La protection conférée par le vaccin anticoquelucheux diminuait avec le temps, aboutissant à une protection faible ou nulle 5 à 10 ans après la dernière dose[88].

Le vaccin acellulaire, est maintenant considéré comme plus adéquat pour la vaccination mondiale des enfants, vu qu’il présente un meilleur profil de toxicité. Lorsqu’il a été étudié le vaccin acellulaire contre la coqueluche était significativement plus efficace que DTC à cellules entières. Afin de prolonger l’immunité de ces adolescents il faut faire un rappel vaccinal tardif. C’est pourquoi des vaccins coquelucheux acellulaires ont été mis au point [2].



Selon une étude réalisée en 1982, montrent que la primo-vaccination assure une protection d'environ un an et que la dose de rappel prolonge cette immunité de deux à trois ans[91]. La réponse au vaccin acellulaire semble débiter dès la première injection, sans la période de latence observée avec le vaccin entier inactivé. En Suède, l'étude du vaccin acellulaire a montré que le vaccin bivalent ATC-HAF était efficace à 69% dans les cas de coqueluche (confirmés par diagnostic bactériologique) et à 79% pour les formes graves de la maladie[22].

Les taux d'anticorps acquis passivement chutent après quelques mois[92,93]. En effet, leur présence pourrait inhiber la réponse immunitaire lors de la première injection et être à l'origine d'une réponse immunitaire insuffisante vis à vis des 3 composantes du vaccin DTC. La vaccination induit une augmentation des titres d'anticorps (détectés par le test d'Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)) dirigés contre tous les antigènes connus de *B. pertussis*.

La réponse au vaccin coquelucheux est proportionnelle aux nombre de doses administrées. Selon des enquêtes épidémiologiques concernant son efficacité, il faut trois injections pour obtenir une bonne immunité chez le jeune enfant[94].

Les études épidémiologiques suggèrent que la protection assurée par la vaccination coquelucheuse n'est élevée que durant une période limitée, puis décroît avec le temps. Au Royaume Uni, l'efficacité de la protection est de 100% durant la première année qui suit les 3 doses de DTC, puis elle chute à 46% lors de la septième année[95]. En Suède, la protection assurée par les 3 doses de vaccin coquelucheux non adsorbé est de 86% chez les enfants entre 6 et 11 mois puis tombe à 76% à la fin de leur deuxième année[96].

Le vaccin coquelucheux doit être administré avant l'exposition à la maladie, à un âge où l'enfant a la capacité d'y répondre[97]. Néanmoins, un vaccin DTC avec 3 doses qui commence 4 semaines après la naissance, protège contre l'infection avec une bonne réponse immunitaire[98].

L'âge à la pratique de la vaccination influence considérablement la réponse sérologique au vaccin entier inactivé. En fait cette réponse n'est pas meilleure lorsque la vaccination est faite très tôt. Souvent les titres d'anticorps sont d'autant plus élevés que la vaccination commence tard[22].

## 2.4 Tétanos

Le tétanos est une maladie aiguë, souvent mortelle, causée par une exotoxine produite par *Clostridium tetani*, qui est une bactérie très résistante dans l'environnement, elle persiste dans les excréments animaux. Elle se transmet directement par les plaies souillées par la terre. Il se caractérise par une rigidité généralisée et des spasmes convulsifs des muscles squelettiques. La raideur musculaire concerne généralement la mâchoire et le cou, puis se généralise[88].

La toxine a un effet prédominant sur les neurones inhibiteurs, inhibant la libération de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Lorsque les interneurons inhibiteurs de la colonne vertébrale sont touchés, les symptômes apparaissent[149], il entraîne des contractures invincibles du muscle, souvent entraîne la mort avec arrêt cardio respiratoire, apnée, asphyxie, encombrement trachéobronchique, et des troubles neurovégétatifs[2].

La protection contre *C. tetani* est obtenue par l'administration de vaccins à base d'anatoxine tétanique désactivée [18]. Elle est disponible sous forme monoantigénique ou dans des associations vaccinales (le DTCoq, le vaccin antitétanique monovalent ou AT, le vaccin Td à teneur réduite en anatoxine diphtérique et le vaccin antidiphtérique-antitétanique ou DT) et peut débiter avant la naissance, continuer pendant de la période néonatale et être persistée chez les sujets plus âgés via les rappels.

Des rappels (tous les 10 ans) adéquats pour assurer une prévention dans toutes les classes d'âge et de maintenir l'immunité anti-tétanique après la primo-vaccination.

Ces données sont fondés sur les résultats des études qui ont montré que 95% des personnes vaccinées depuis 5 ans sont des porteurs d'antitoxines à des taux supérieurs à 10 mUI/ml, 91% après 10 ans et 60% après 15 ans[2].

Le tétanos néonatal et maternel est un problème de santé publique dans 12 pays [90], il est donc recommandé de vacciner les femmes en âge de procréer, et surtout les femmes enceintes[23]. L'anatoxine tétanique maternelle est transmise au fœtus par le placenta. mais les deux peuvent être protégés lors de l'accouchement, si la femme enceinte reçoit un rappel ou la deuxième dose d'une primovaccination au moins 2 semaines avant l'accouchement[2].

Le tétanos est une infection pour laquelle les sujets malades ne développent pas d'immunité. cette dernière ne peut être induite que par une vaccination passive ou active, vu que la guérison du tétanos clinique n'entraîne pas une protection contre la maladie pour l'avenir [2,47].

## 2.5 Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

*Haemophilus influenzae* est une bactérie strictement humaine, commensale des voies respiratoires que l'on trouve communément dans le nez et la gorge des enfants (surtout les enfants de moins de deux ans) qui peuvent être porteurs sains, c'est-à-dire sans avoir de symptômes ou de signes de la maladie, mais peuvent alors infecter d'autres personnes. Il y a six types d'*H. influenzae* encapsulés (fréquemment avec le type b) qui sont des souches invasives. Les infections à Hib sont graves et fréquentes chez les nourrissons ainsi les jeunes enfants. Elles sont responsables de 90 % de toutes les infections graves par *H. influenzae* (graves pneumonies, la méningite).

Les manifestations présentent par des sinusites, des otites moyennes aiguës, des méningites purulentes, des pneumonies et des épiglottites aiguës. Et elle se propage de personne à personne par les gouttelettes provenant de la toux ou des éternuements [83,84].

Au fur et à mesure que la résistance de Hib aux antibiotiques augmente, la vaccination prend une importance accrue dans la prévention des pathologies à Hib [84].

Le vaccin est produit à partir de polyside capsulaire PRP (polyribosyl ribitol phosphate) extrait de culture d'*H. influenzae* type b. Cependant ce PRP seul n'est pas en mesure de provoquer une réponse thymodépendante par l'activation des cellules T (immunogénicité trop faible). A cette raison il est conjugué à la protéine tétanique, et donc une réponse sérologique spécifique et importante est observée, permettant par la suite l'induction de l'immunisation[76,78].

Chez 99% des enfants, la protection anticorps (anti-PRP) peut être obtenue après la fin d'une série primaire de PRP-T comprenant trois doses. Une dose de rappel pour l'immunisation des nourrissons par l'un des vaccins conjugués Hib doit être introduites à l'âge de 12 à 18 mois, puisque les titres d'anticorps diminuent par la suite [2].

Les vaccins contenant Hib (sous forme monovalente ou en combinaison) préviennent la pneumonie, la méningite, l'épiglottite, la septicémie et d'autres pathologies à Hib. Ils ne protègent pas contre d'autres types d'*Haemophilus influenzae* ou d'autres bactéries qui causent des maladies similaires. Le vaccin conjugué Hib ne protège que contre la souche de type b. le vaccin Hib a permis d'éviter l'émergence de pathologies invasives à *Haemophilus* capsulés ou l'émergence de nouvelles souches virulentes et la disparition totale de l'*Haemophilus* b dans le

pharynx chez le vacciné, ainsi la persistance de l'immunité chez l'adulte (la bactérie ne circule plus)[2].

Ce vaccin doit être administré aux nourrissons (ou avant l'âge de 24 mois) dans le cadre d'un programme complet visant à réduire les cas de pneumonie infantile [84].

Fin 2019, La couverture mondiale de trois doses de vaccin anti-Hib est estimée à 72 %. Il existe des changements significatifs selon les Régions. Une estimation de 89 % dans la Région OMS de l'Asie du Sud-Est, tandis que dans la Région OMS du Pacifique occidental elle n'est que de 24 % [90].

## **2.6 Diphtérie**

La diphtérie, du grec diphthera (peau de cuir), est une maladie bactérienne aiguë, médiée par une toxine, provoquée par *Corynebacterium diphtheriae*, la production de toxine ne se produit que lorsque *C. diphtheriae* est infecté par un virus spécifique (phage) portant l'information génétique de la toxine. Ce dernier peut affecter les organes et les tissus éloignés du site d'invasion, avec certaines complications (myocardite et la névrite, ainsi l'otite moyenne et l'insuffisance respiratoire).

C'est une maladie à déclaration obligatoire, qui se manifeste par l'angine diphtérique avec des adénopathies satellites volumineuses, une angine pseudomembraneuse. la pathologie peut évoluer vers une laryngite diphtérique avec obstruction des voies aériennes et parfois la mort par asphyxie, dans le cas d'absence de prise en charge [99].

Elle est extrêmement contagieuse avec un taux global de létalité de la diphtérie de 5 à 10 %, et des taux de mortalité plus élevés (jusqu'à 20 %) chez les personnes âgées de moins de 5 ans et de plus de 40 ans. La transmission est directe et strictement humaine[88,99].

Les personnes suspectées de diphtérie doivent recevoir des antibiotiques et de l'antitoxine à des doses adéquates. L'antitoxine diphtérique n'est plus indiquée pour la prophylaxie des contacts des cas de diphtérie, mais uniquement pour le traitement de la diphtérie, il empêchera la progression de la maladie[88].

La manière donc la plus efficace de prévenir la diphtérie est de maintenir un taux élevé de vaccination au sein de la communauté. Parmi les vaccins antidiphtériques, on compte les suivants : le vaccin combiné avec tétanos toxoïde (DT/dT), le vaccin combiné avec tétanos et

coqueluche (DTC) et le vaccin combiné avec tétanos, coqueluche, hépatite B et Haemophilus influenzae type b (pentavalent)[84].

Le DTC est le vaccin de choix pour les enfants âgés de 6 semaines à 6 ans[88]. La couverture obtenue mondialement depuis 1990 avec ce vaccin est d'environ 80%, le Maroc ne présente aucun cas de diphtérie au depuis 1991[2].

Le vaccin est préparé à partir de toxines diphtériques (devient non virulente après l'ajout de formaldéhyde) fabriquées par les souches de *C. diphteriae*. Il ne se présente que sous forme combinée[78,100].

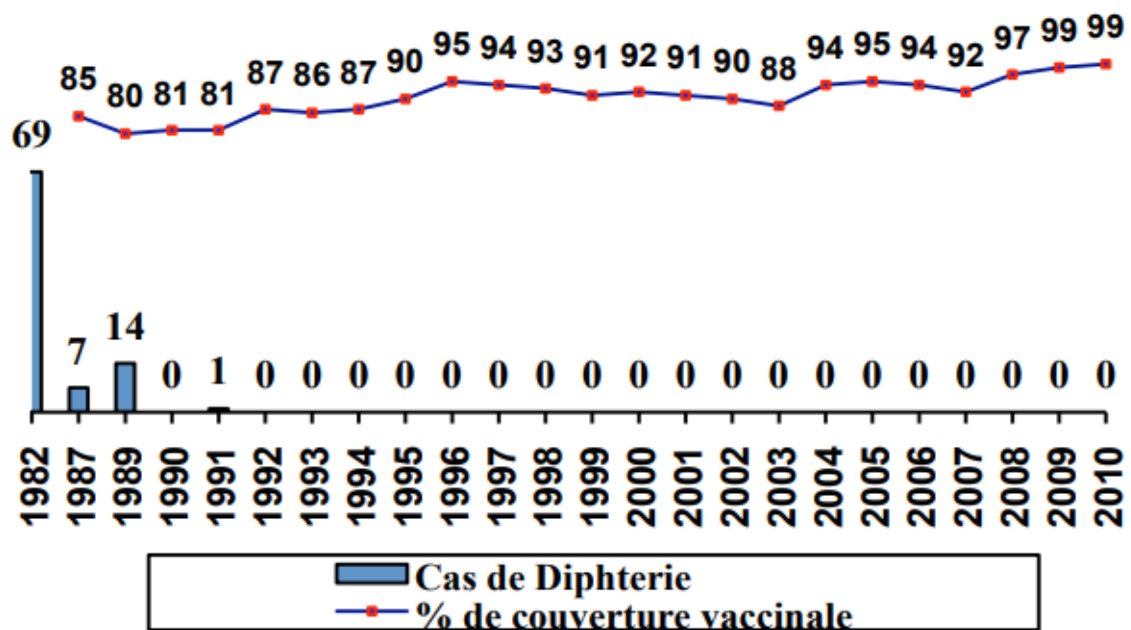


Figure 11 : la couverture vaccinale du DTC3 et les cas de diphtérie dans le secteur public entre 1987 et 2010[2].

Le schéma vaccinal marocain comprend trois injections à un intervalle d'un mois, à partir de l'âge de deux mois, suivies d'un rappel 1 an plus tard. Ceci est très efficace ( $\pm 100\%$  d'immunoprotection) avec des titres protecteurs souvent maintenues au moins 4 à 8 ans dans la majorité de la population vaccinée après la vaccination. Afin d'éviter la survenue d'une épidémie de diphtérie, il faut un taux d'enfants protégés supérieur à 90% et d'adultes supérieur 75%.

La vaccination ne protège pas contre les manifestations locales ou bactériémies liées à la bactérie elle-même, mais seulement contre les manifestations toxiques induites par cette maladie. En fait elle ne s'oppose pas non plus au portage, mais permet la disparition des souches toxigènes, et les remplacer par des souches non toxigènes qui continuent à circuler à la place des souches toxigènes [2].

## **2.7 Poliomyélite**

La poliomyélite est une maladie virale due aux poliovirus sauvages 1, 2 et 3, de transmission orofécale. Le virus entraîne une fièvre, des myalgies qui peuvent évoluer en paralysies irréversible avec une hypotonie musculaire, une abolition des réflexes ostéo-tendineux. Si cette paralysie touche les muscles respiratoires, elle entraîne le décès de la personne[83].

C'est une maladie à déclaration obligatoire, présente un risque réel pour l'enfant dès le deuxième semestre de sa vie[71].

L'efficacité élevée des vaccins antipoliomyélitiques inactivés et leur facilité d'utilisation en tant que vaccins combinés, pendant la période de transition vers l'éradication de la poliomyélite, contribuent à maintenir la protection vaccinale à son niveau le plus élevé, tout en annulant le risque de poliomyélite post-vaccinale. Au Maroc, la couverture vaccinale pour trois doses est de 99%[2].

En 1952, aux États-Unis la polio a atteint un pic, avec plus de 21 000 cas de paralysie. Après l'introduction de vaccins efficaces, l'incidence de la polio a rapidement chuté. Le dernier cas de poliomyélite à virus sauvage aux États-Unis a été enregistré en 1979, et l'éradication mondiale de la polio pourrait être atteinte dans un avenir proche[88].

Deux vaccins antipoliomyélitiques ont été mis sur le marché en 1955 et 1963 respectivement, le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) et le vaccin antipoliomyélitique oral vivant atténué (VPO)[3], tous deux capables de protéger contre les trois types sauvages de virus de la polio [101].

Le VPO est un vaccin vivant atténué qui a été obtenu par des passages en série dans des cellules non humaines[102]. Il contient trois types de virus atténué (souches Sabin). Le VPO est peu coûteux, facile à administrer par voie orale, et efficace pour induire une immunité intestinale des muqueuses, pour interrompre la chaîne de transmission des virus. Administré à

plusieurs doses afin de garantir une séroconversion vis-à-vis les différents types de virus poliomyélitique [2,103].

Actuellement, le VPO a joué un rôle très important dans le succès de la stratégie d'éradication de la poliomyélite. Il est essentiel partout où les poliovirus sauvages continuent ou risquent de continuer, à circuler. C'est pour ça l'éradication universelle de la poliomyélite est impossible sans présence du VPO [2].

C'est aussi le vaccin de choix pour s'attaqué aux épidémies de poliomyélite et pour vacciner indirectement les personnes en contact avec les patients immunisés[2]. Il offre un niveau élevé d'immunité de troupeau par l'excrétion virale et peut être rapidement et facilement mis en œuvre en cas d'épidémie. Toutefois, dans de très rares cas (un cas par million de doses), le VPO peut muter en une forme virulente et induire de très rares cas de poliomyélite paralytique liées au vaccin[104].

Comme le VPO a la rare capacité de redevenir pathogène, son utilisation est incompatible avec les dernières étapes de l'éradication de la poliomyélite (c'est-à-dire l'éradication de la poliomyélite sauvage et de celle dérivée du vaccin) et doit être arrêtée après que la transmission du poliovirus sauvage a été contrôlée. Pour cette raison et pour maintenir l'immunité de la population, le VPO a été remplacé par un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) aux États-Unis, en Europe et dans un nombre croissant de pays du monde entier[105].

En effet le VPI facilitera encore grandement la surveillance de la réapparition de poliovirus, il permettra de protéger en toute sécurité des personnes vaccinées jusqu'à ce que ce que la crainte d'une réapparition du virus disparaisse (à cause du malveillance ou des raisons accidentelles).

Cependant, le VPI est moins efficace que le VPO pour induire l'immunité de la muqueuse intestinale chez des individus non vaccinés auparavant et est moins efficace pour induire l'immunité de troupeau par l'excrétion virale[2,27,103].

Tableau V : Différence entre le VPO et VPI [2].

<b>Caractéristiques</b>	<b>VPI</b>	<b>VPO</b>
Stimulation de la réponse IgA dans l'intestin	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
Stimulation de la réponse IgG dans le sang	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
Durée de l'immunité	<b>Moyenne</b>	<b>Longue</b>
Coût	<b>Elevé</b>	<b>Faible</b>
Voie d'administration	<b>Injection</b>	<b>Orale</b>
Equipe qualifiée nécessaire	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Possible transmission communautaire	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
Evolution possible vers neuro-virulence poliomyélite paralytique liée au vaccin	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
Contre-indiqué en cas d'immunodépression ou de grossesse	<b>Non</b>	<b>Oui</b>

En résumé, les vaccins VPO et VPI montrent des caractéristiques complémentaires rendant, tous deux essentiels pour l'éradication de la poliomyélite [2].

En 2019, la vaccination antipoliomyélitique à trois doses avait été pratiquée à 86 % des nourrissons au niveau mondial, et la couverture de la première dose de VPI était estimée à 82 % dans les pays qui utilisent encore le VPO. La maladie a été éliminée dans tous les pays sauf le Pakistan l'Afghanistan. Cependant le risque d'importation du virus menace tous les pays, jusqu'à ce que la transmission du poliovirus ait été interrompue dans ces pays, en particulier les pays fragiles où les services de santé publique et de vaccination sont précaires et qui ont des échanges avec les pays d'endémie via les relations économiques ou les voyages[90].

## **2.8 Infections invasives à pneumocoque**

Les infections à pneumocoque regroupent la pneumonie, la bactériémie fébrile, la méningite, ainsi que la sinusite, la bronchite et l'otite moyenne [90].

Causées par une bactérie capsulée appelée *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus). Ce germe est la principale cause de maladies graves et de décès chez les nourrissons et les jeunes enfants, ainsi que la cause de plus de 800 000 décès d'enfants dans les pays en développement,



et responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante au Maroc comme ailleurs [18,106,107].

Les capsules polysaccharidiques montrent en partie la virulence des bactéries et déterminent différents sérotypes selon les propriétés des polysaccharides. La transmission est strictement humaine (via les gouttelettes respiratoires) et commensale du rhinopharynx. Il existe des porteurs sains.

Les bactéries pneumococciques provoquent des infections des voies respiratoires basses, telles que les infections ORL (otite moyenne aiguë, sinusite), la pneumonie, et des infections invasives telles que la méningite et la bactériémie. La méningite est surtout une pathologie redoutable, entraînant des séquelles neurologiques et une mortalité dans 10 à 30 % des cas[83].

Le risque d'infection pneumococcique invasive (méningites ou sepsis) commence tôt, déjà quelques semaines après la naissance, car les anticorps maternels disparaissent de façon rapide, même si l'enfant est allaité. Par conséquent, il est recommandé de le vacciner le plus tôt possible. Pour une meilleure protection, trois doses de vaccin sont nécessaires. La méthode de prévention de l'infection pneumococcique est basée sur l'induction d'anticorps spécifiques contre les polysaccharides (PS) dans des capsules bactériennes. Ces anticorps sont progressivement induits chez un sujet sain avec la colonisation de divers sérotypes pneumococciques dans le nasopharynx.

les vaccins ont diminué la prévalence, et les admissions pour les maladies pneumococciques invasives, depuis leur introduction dans le système de santé, ces maladies ont considérablement réduit la mortalité associée à ces maladies [18,108].

Les vaccins à base de PS pneumococcique sont inefficaces avant 2 ans, et modérément efficaces entre 2 et 5 ans. Par exemple, après que moins de 50 % des enfants âgés de 2 à 5 ans aient reçu le vaccin PS, le niveau d'anticorps contre le sérotype vaccinal immunogène le plus faible a augmenté de manière significative.

Malheureusement, la colonisation du jeune enfant n'induit pas une réponse immunitaire efficace, car l'immaturation immunitaire empêchera la réponse à la majorité des PS bactériens avant 18-24 mois. En effet, les lymphocytes B des nourrissons ne peuvent pas se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps lorsqu'ils sont en contact avec PS, qui sont des

antigènes T-indépendants. Souvent, l'immunité naturelle contre ces bactéries n'est acquise qu'environ à l'âge de 5 ans.

D'autres facteurs compliquent l'utilisation des vaccins PS en pédiatrie. Principalement, lorsque les antigènes T-indépendants sont incapables d'induire une mémoire immunologique entraînera une chute des taux d'anticorps (3 à 5 ans) et les enfants à haut risque doivent être vaccinés tous les 5 ans. C'est pourquoi un vaccin PS conjugué est nécessaire pour induire une bonne réponse anticorps et une bonne mémoire immunitaire dans un délai de 6 semaines à 2 mois[2].

Les vaccins anti pneumococciques se sont avérés sûrs et efficaces pour les enfants infectés par le VIH (la maladie pneumococcique est beaucoup plus élevée chez les personnes infectées par le VIH).

## **2.9 Infections invasives à méningocoque**

La méningococcie est causée par *Neisseria meningitidis*. C'est une bactérie fragile et strictement humaine, il existe différentes souches, celles qui sont virulentes ont une capsule polysaccharidique. Cette dernière a permis de classer les méningocoques en divers sérogroupes. Les groupes A, B, C, W135 et Y sont les plus fréquents, et ils sont à l'origine de presque toutes les maladies invasives [83].

Au Maroc, le séro groupe B est le plus fréquent suivi du A. Dans certains cas, des souches virulentes peuvent exercer leurs effets pathogènes et provoquer des infections méningococciques invasives. La méningite ou la septicémie à méningocoque sont la plus fréquemment observées [78] septicémie à méningocoque ou une méningite[78]. Cette dernière est la cause majeure de morbidité et de mortalité, représente près de la moitié des méningites bactériennes de l'enfant.

La gravité des infections méningococciques et leur risque de contagiosité justifient des mesures adéquates afin de prévenir et d'éviter leur propagation.

Les vaccins disponibles à ce jour pour sa prévention comprennent soit des vaccins polysaccharidiques purs qui utilisent des polysaccharides capsulaires bactériens purifiés comme antigènes, soit des vaccins conjugués protéine/polysaccharide, qui utilisent la molécule de polysaccharide plus l'anatoxine diphtérique ou tétanique comme antigènes stimulant les cellules T[18].

Il est recommandé d'utiliser des vaccins polysaccharidiques contenant des valences A et C ou A, C, Y et W135 pour la vaccination d'urgence afin de contrôler la prévalence des maladies à méningocoques. Le vaccin polysaccharidique bivalent ou quadrivalents (A,C ou A,C,Y,W135) induit une réponse immunitaire qui dépend des cellules B, mais n'induit pas de mémoire immunitaire. Chez les personnes de plus de 2 ans, une seule injection d'un vaccin polysaccharidique associant valence A et valence C peut assurer plusieurs années de protection. On estime que l'efficacité contre le sérotype C est de 65% et l'efficacité contre le sérotype A est de 89%.

Les vaccins conjugués contre le méningocoque C utilisés aux Pays-Bas et en Angleterre ont entraîné directement et indirectement une diminution de l'incidence de la maladie ainsi qu'une diminution du portage rhinopharyngé de la méningococcie du sérotype C. Au Maroc, les vaccins antiméningocoque C sont utilisés en cas d'épidémies, ainsi il est conseillé pour certains patients à risque, lorsqu'ils sont en contact avec une personne atteinte.

Depuis 1999, au Royaume-Uni, par exemple, les vaccins conjugués anti-groupe C se sont avérés bien tolérés et très efficaces contre la méningococcie du groupe C. Contrairement aux vaccins polysaccharidiques du groupe C, les vaccins conjugués contre le groupe C peuvent induire des réponses anticorps et une mémoire immunologique satisfaisantes, même lorsque les nourrissons sont vaccinés à 2, 3 ou 4 mois.

La vaccination doit être effectuée rapidement après la connaissance du sérotype et dans les 10 jours suivant le début de l'hospitalisation du patient. Sinon, il n'y a plus d'intérêt pour la vaccination [2].

## **2.10 Rage**

La rage est une encéphalite virale grave hautement contagieuse par une morsure d'un animal enragé. L'incubation est très longue (de 1 à 3 mois), mais une fois symptomatique la maladie est constamment mortelle (figure 12). La durée de cette incubation permet de vacciner après une exposition, de développer des anticorps avant que le virus ait atteint le système nerveux central et de guérir de la maladie.

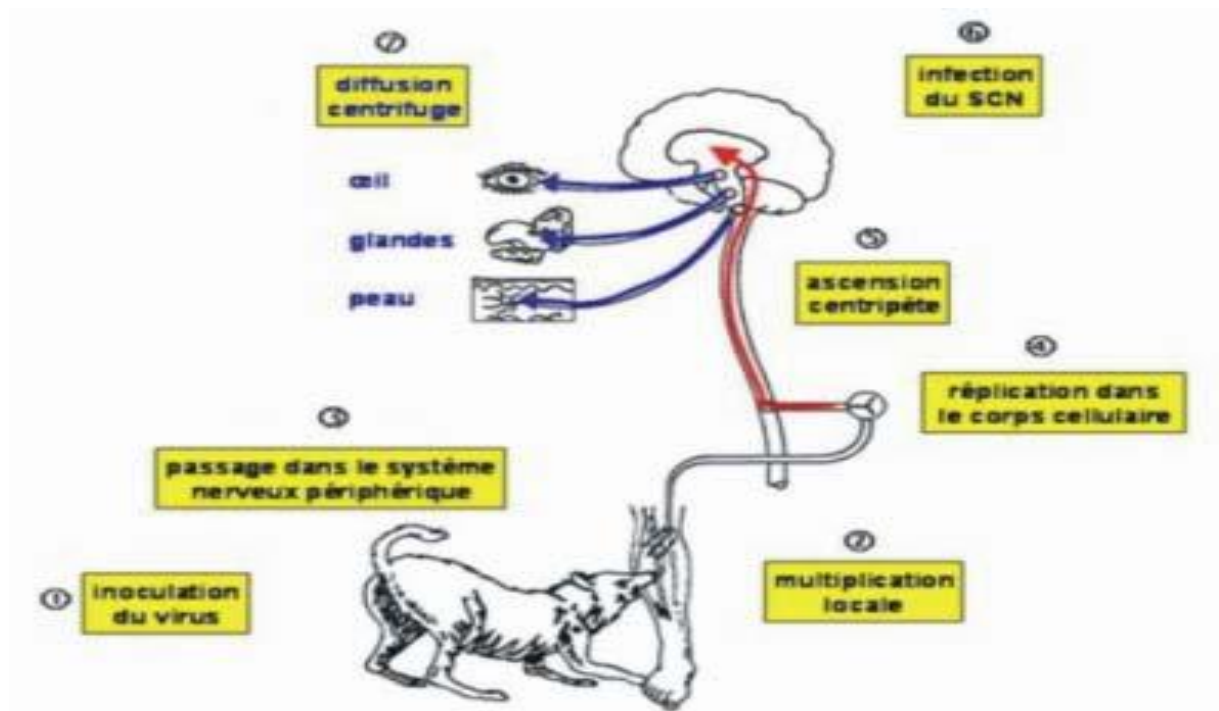


Figure 12 : Cheminement du virus rabique dans l'organisme[109].

Le traitement post-exposition (TPE) contre la rage comprend la vaccination et la sérothérapie antirabiques. La vaccination est réalisée par un vaccin inerte tué entier, produit soit à partir de cellules embryonnaires de poulet soit à partir de cellules de Véro [87].

Le vaccin antirabique de culture cellulaire, est considéré efficace à 100% pour la prévention du décès par la rage. Des fois la réponse sérologique du vaccin antirabique est moins efficace chez le sujet de plus de 50 ans que chez les personnes plus jeunes. Pourtant dans tous les cas on obtient une séroconversion après administration de 5 doses de vaccin.

La primo-vaccination est faite avec 3 injections à un mois d'intervalle. Le contrôle du taux d'anticorps rabiques est parfois réalisé après la troisième injection pour s'assurer que le patient a des titres suffisants d'anticorps neutralisant le virus.

Le premier rappel est effectué après un an. Les autres rappels selon les titres des anticorps du sujets et l'importance de l'exposition (généralement 5 ans)[2].

La vaccination préventive est conseillée pour toute personne qui voyage ou qui habite dans des zones de forte enzootie rabique, ou qui est exposée au risque de rage à cause de sa profession, mais elle ne dispense pas de l'administration du vaccin antirabique ni du sérum

après une exposition, cependant elle permet de diminuer les doses de retarder la prise en charge de 48h[78].

### **2.11 Hépatite A**

C'est une infection virale causée par un hépatovirus qui se transmet du l'intestin directement (manuportée et oro-féclae) et indirectement (par les coquillages ou crudités, de l'eau contaminée). Cette maladie est habituellement asymptomatique ; on observe parfois des formes symptomatiques avec syndrome pseudo-grippal et des signes biologiques d'une cytolyse. Cependant dans de rare cas elle peut se manifester par une hépatite fulminante pouvant évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire sévère nécessitant une transplantation hépatique d'urgence [78].

La gravité de la maladie augmente avec l'âge : le taux de mortalité global est de 0,3%, mais supérieur à 2% après 40 ans. Les enfants ont aussi des formes graves existe ; 25% enfants atteints d'hépatite aiguë sévère sont dus au VHA [2].

Une étude sur la prévalence des anticorps de l'hépatite A(HAV) chez 150 enfants (âgés de 6 mois à 14 ans) dans la région de Marrakech a montré un pourcentage élevé d'enfants atteints du HAV ce qui fait du Maroc un pays d'endémie (figure13). Parmi ces 150 enfants testés, 51% avaient des anticorps anti-HA. La fréquence des anticorps anti-HAV variait en fonction de l'âge : 45,2% avant 6 ans et 70,3% au-delà de 6 ans.

Par conséquent, l'introduction des vaccins contre l'hépatite A parmi les vaccins obligatoires réduira la fréquence de cette maladie [2,110].

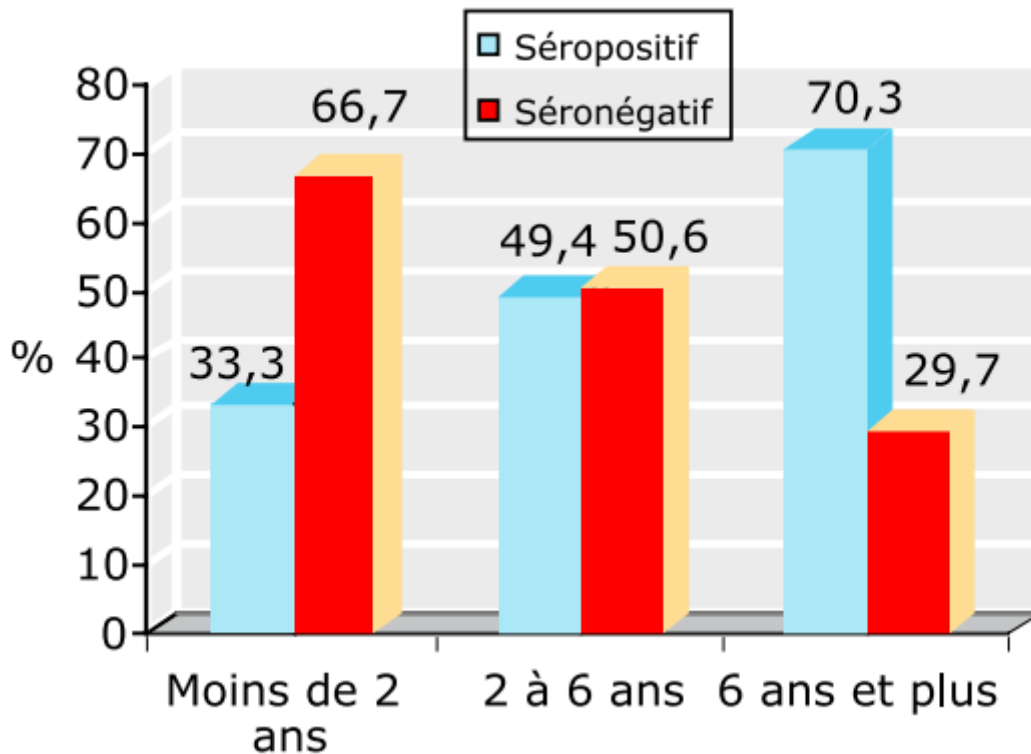


Figure 13 : La répartition des enfants séropositifs et négatifs aux anticorps anti-hépatite A par âge (Marrakech – 2007)[2,110].

Les vaccins contre l'hépatite A sont des vaccins inertes tués ou inactivés. Ils sont cultivés sur des cellules diploïdes humaines et inactivés à l'aide de formaldéhyde. Pour les sujets qui sont exposés professionnellement ou qui voyagent dans un pays à risque, cette vaccination est recommandée[78].

Des études de vaccination de masse dans l'épidémies d'hépatite A ont montré que le vaccin est efficace dans cette situation. Une étude randomisée comparant la vaccination et la non vaccination a été menée auprès de 351 contacts intrafamiliaux de 146 patients atteints d'hépatite A. Le vaccin est administré dans les 8 jours suivant la maladie du patient. Le pourcentage d'hépatite A dans le groupe non vacciné était de 13,3% et dans le groupe vacciné était de 2,8%. L'efficacité de la vaccination était de 79%.

Ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études randomisées qui devraient également déterminer la période pendant laquelle la vaccination reste efficace[2].

Les vaccins contre l'hépatite A actuellement disponibles sont des vaccins de bonne qualité et conformes aux recommandations de l'OMS. Bien qu'ils confèrent une protection de longue durée après deux doses espacées de 6-18 mois, une seule dose peut également induire une immunité élevée. En raison de la présence des anticorps maternels chez les nourrissons, leur efficacité est variable (Leur administration à des enfants de moins d'un an n'est toutefois pas homologuée) [2].

### **2.12 Varicelle**

La varicelle est une infection très contagieuse, concernant les enfants dans la plupart des cas. C'est généralement bénin. Cette pathologie est causée par le virus VZV du virus Varicella Zoster ou Virus varicelle-zona. Elle se manifeste par une éruption cutanée maculaire vésiculaire fébrile, qui disparaît d'elle-même en 1 à 2 semaines. Cependant, certains sujets sont à risque de complications, comme les femmes enceintes, les adultes et les immunodéprimés [78].

Cette maladie aéroportée se propage par la toux, les éternuements et le contact direct avec les éruptions cutanées et les petites cloques. Il peut s'écouler entre 10 et 21 jours après le contact avec une personne infectée pour qu'une personne développe des symptômes.

Les vaccins contre la varicelle sont des vaccins efficaces, bien tolérés, qui pourraient être utiles pour des adultes exposés et n'ont pas d'antécédents connus de varicelle (tableau VI).

Après avoir vacciné un enfant contre la varicelle, le risque de propagation aux personnes environnantes dépend de l'apparition d'une éruption cutanée post vaccinale. Plus de 96% des enfants ne présentent pas d'éruption cutanée et sont donc considérés comme non contagieux (aucun cas de transmission décrit). Il faudrait au moins 90% de la couverture vaccinale avec une longue durée, afin de prévenir le déplacement de l'âge de la maladie vers les adolescents et les adultes[2].

Tableau VI : Les bénéfices de la vaccination contre la varicelle[2].

<b>Bénéfices du vaccin anti-varicelleux</b>
1. Prévention des varicelles modérées à sévères : 95-100% des cas.
2. Prévention de toute forme de varicelle : 70-90% selon les études.
3. Prévention post-exposition tant que le vaccin soit reçu dans les 3 à 5 jours après le contact : prévient la maladie chez 50% des malades et évite la forme modérée ou sévère de la maladie chez 90%.
4. Echec de vaccination 3-5%.
6. Plus de 97% de la couverture vaccinale afin d'éviter la circulation du virus.

Une enquête de suivi dans 8 ans aux États-Unis a montré que le taux d'efficacité du vaccin est de 87%, avec 97% dans la première année et 84% en 2 à 8 ans. Fait intéressant, par rapport aux enfants entre 12 et 15 mois de vaccination, les enfants 15 mois après la vaccination ont des résultats significativement meilleurs.

Les auteurs japonais pensent que le vaccin confère une immunité durable. Selon les études d'efficacité, on peut s'attendre à des taux annuels de varicelle de 3 à 4% chez les vaccinés, probablement un peu plus après contagion intra familiale (5 à 20%).

Actuellement, les recherches sur la propagation de varicelle surtout dans les crèches et les écoles du monde entier montrent que la vaccination est efficace de 70 à 90 % pour toutes les formes de varicelle et de 93 à 100 % pour les formes graves de la maladie.

Des études antérieures avaient montré que, l'administration d'une deuxième dose de vaccin varicelle offrir un véritable effet « booster », cet effet est également observé que la deuxième dose soit précoce (3 mois après la première) ou tardive (de 4 à 6 ans chez des enfants primo vaccinés à 12 mois).

Une autre étude montre que le risque de présenter la varicelle sur une période de 10 ans, malgré une vaccination est 3,3 fois plus élevé chez les personnes qui n'ont reçu qu'une seule injection, comparativement à celles qui ont reçu deux vaccins contre la varicelle[2].

A partir de la deuxième année après l'introduction de la vaccination, le nombre de cas a diminué, puis oscille pendant plusieurs années avant d'atteindre l'équilibre, le nombre total de cas étant inférieur au nombre de cas non vaccinés. Quel que soit le taux de couverture, des



changements d'âge peuvent être observés, et avec l'âge, les changements deviennent plus prononcés (tableau VII). Si la couverture vaccinale dépasse 90%, le nombre de cas est réduit par rapport au nombre attendu de cas avec une couverture de 80%, mais toujours supérieur au nombre de cas observés avant la vaccination[2].

Tableau VII : Variations du nombre de cas en fonction d'âge[2].

Age	Variations du nombre de cas
0-4	le nombre de cas diminue avec l'augmentation de la couverture vaccinale.
5-10	Diminution du nombre de cas quand la couverture vaccinale est de 60%
11-24	l'incidence varie très peu en fonction de la couverture vaccinale
Plus de 25 ans	Le nombre de cas augmente lorsque la couverture vaccinale est élevée, jusqu'à 80%.

Le nombre de cas diminue avec l'augmentation de la couverture des adolescents susceptibles. Depuis plus de 24 ans, il est encore supérieur au nombre de cas observés sans vaccination (la majorité des cas sont des échecs vaccinaux secondaires)[2].

Pour 30% de couverture vaccinale des nourrissons, une vaccination de 30% des cas susceptibles entre 2 à 10 ans pendant la première année et le rattrapage de 50% des adolescents réceptifs de 11 ans, serait réduire le nombre de cas de varicelle à partir de la première année. Lorsque la couverture des nourrissons est de 80%, l'ajout de la vaccination des adolescents a peu d'impact sur la dynamique des épidémies. Cependant, le rattrapage durant la première année des enfants réceptifs âgés de 2 et 10 ans réduit l'ampleur des éclosions et de prolonge la période inter-épidémique, et ce d'autant plus que la couverture du rattrapage est élevée[2].

### 2.13 Zona

C'est une maladie qui se manifeste après la réactivation du VZV. Après avoir contracté la varicelle dans l'enfance, le virus reste inactif (devient dormant) pendant des années ou des décennies dans certains nerfs du corps.

Il se réactive dans ces nerfs en raison de la progression de l'âge ou en raison d'une condition médicale sous-jacente affaiblissant le système immunitaire (en cas d'immunodépression, de stress) [111].

Une éruption localisée douloureuse a été alors notée dans le territoire innervé par des fibres nerveuses. Le Zona peut affecter le visage, le cou, le thorax, la région dorso-lombaire et le bas de l'abdomen [112].

La vaccination est conseillée pour les adultes de 85 ans (de 65 à 74 ans) par un vaccin recombinant avec adjuvant. Des études menées sur des patients de plus de 50 ans et de plus de 70 ans respectivement ont montré l'efficacité globale du vaccin à deux doses >91 % dans tous les groupes d'âge testés[113,114].

L'efficacité du vaccin contre la névralgie post-zostérienne était également supérieure à 91 %, voire 100 % chez les 50-69 ans, mais elle est tombée à 71,2 % chez les plus de 80 ans[115].

Jusqu'à présent, il n'a pas été conclu que la mise en œuvre d'un programme universel de vaccination contre la varicelle aurait une incidence sur l'épidémiologie du zona (tableau VIII)[2].

Tableau VIII : L'impact de la vaccination universelle contre la varicelle sur le zona chez les enfants [2].

<b>Pas de mise en place de la vaccination varicelle</b>	<b>Mise en place de la vaccination varicelle</b>
<p>Pas de changement dans l'incidence du zona n'est attendu pour la population à risque de zona, car la majorité des adultes seront encore séropositifs au VZV sauvage.</p>	<p>Augmentation l'incidence du zona (dans la population avec le virus sauvage) en raison de la diminution des rappels exogènes vue que le virus sauvage circulerait moins.</p> <p>Lorsque la couverture vaccinale est de 90%, on note une augmentation de nombre de cas de zona dans les années suivant le début de la vaccination et atteint 15 ans après un taux de 10% supérieur au nombre de cas annuels de zona sans vaccination. Ensuite il diminue progressivement chaque année pour atteindre un équilibre où le nombre de cas est presque 5% de celui observé sans vaccination.</p> <p>Lorsque cette couverture vaccinale est plus faible, l'augmentation initiale est aussi plus faible, mais le nombre de cas de zona est plus élevé au cours de l'équilibre.</p>

## 2.14 Grippe saisonnière

La grippe est une infection aiguë d'origine virale qui affecte les voies respiratoires et est causée par les virus de la grippe de type A, B et C de la famille des Orthomyxoviridae[116].

L'enveloppe porte 2 glycoprotéines : l'hémagglutinine HA qui permet l'adhésion du virus à l'arbre respiratoire et la neuraminidase NA qui permet la libération des virions.

Le pouvoir pathogène du virus est en rapport à sa grande variabilité génétique ; les mutations ponctuelles qui se produisent sont responsables des épidémies saisonnières. Lors de l'infection de cellules par 2 virus d'espèces différentes il peut y avoir un réassortiment génétique ; cela est particulièrement pour le virus A, cet échange est la cause des pandémies grippales.

La grippe se manifeste par des myalgies avec courbatures, une fièvre, des frissons, une atteinte respiratoire et des céphalées, généralement la guérison survient spontanément. Parfois elle peut évoluer vers une surinfection bactérienne ou une pneumopathie sévère [83].

Au cours de l'épidémie 2009, le taux de mortalité associé à la grippe H1N1 a présenté un grand problème pour les personnes âgées plus de 70 ans, la présence de maladies chroniques et un retard d'admission. Le risque d'infection est plus faible chez les personnes qui ont été vaccinées contre la grippe avec le vaccin trivalent inactivé de 2008-2009[117].

La vaccination antigrippale vise essentiellement à prévenir les formes sévères et les complications de la maladie. La plupart des vaccins bénéficiant d'homologations très générales sont fabriqués selon les normes de la qualité définies par l'OMS et ont prouvé leur efficacité chez les sujets âgés et les personnes à risque[2].

Le vaccin antigrippal est sûr et immunogène chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ou de lupus érythémateux disséminé (LED), ce qui diminue le risque d'infections respiratoires[18,118].

La vaccination se fait avec un vaccin trivalent constitué des protéines HA et NA de 3 souches (1 souche B et 2 souches A). Ces souches sont réévaluées chaque année sur la base de souches circulantes (les résultats de la mutation de leurs gènes et l'immunité acquise d'une infection grippale précédente), c'est pourquoi on observe une diminution de la protection vaccinale avec le temps et le vaccin de l'année précédente pourrait ne pas offrir une protection appropriée vis-à-vis les souches virales (H1N1, H3N2) de grippe de l'année en cours pour

s'adapter en temps réel aux souches de la grippe qui circule. Le vaccin antigrippal doit donc être modifié chaque année pour être en mesure d'inclure les souches les plus actuelles[2].

Il est conseillé aux personnes de plus de 65 ans, aux celles présentant certains facteurs de risque, aux ceux qui entourent les nouveau-nés et aux professionnels de la santé de se faire vacciner contre la grippe [85,128].

L'efficacité vaccinale des vaccins contre la grippe est à la fois directe et indirecte. L'efficacité directe est fonction de l'immunogénicité, c'est-à-dire de la réponse immunitaire induite par le vaccin et également de l'efficacité clinique qui correspond à la réduction de l'incidence de la maladie chez les sujets vaccinés comparativement aux non-vaccinés. L'efficacité indirecte mesure l'impact en population d'un programme de vaccination (immunité de groupe) [119].

La prévention des enfants de la grippe déminera le risque de propagation du virus, diminuant ainsi l'exposition des sujets à haut risque de complications. Cet impact indirect peut représenter un autre avantage de la vaccination. Par conséquent, la vaccination des enfants plus âgés devrait réduire l'exposition des enfants < 1 an au virus.

Au Bangladesh protéger l'enfant en vaccinant la mère a permet de réduire 2 tiers des cas de grippe documentée chez l'enfant < 6 mois, ainsi aux États-Unis, il est recommandé de vacciner la femme contre la grippe pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse au cours la pandémie.

Cette stratégie permet une réduction du risque d'hospitalisation pour ces femmes enceintes, ainsi elle augmentera le passage des anticorps protecteurs au fœtus par le placenta. Le bénéfice secondaire est qu'elle réduit le risque d'infection par le virus pendant des premiers mois de vie. Cette vaccination est sans risque pour les femmes enceintes à tous les stades de la grossesse, aussi pour les femmes allaitantes [2].

La vaccination contre la grippe est conseillée pour les sujets de plus de 65 ans, les professionnels de santé, dans l'entourage des nouveau-nés et les personnes présentant certains facteurs de risque[78,120].

## 2.15 Rotavirus

C'est un virus avec à ARN multi segmenté avec six protéines structurales de la capsid VP 1-6 et cinq protéines non structurales NSP1-5. Comme le virus de la grippe, le pouvoir pathogène de ce virus est lié à sa grande variabilité génétique.

En effet ce virus est responsable des mutations ponctuelles causant une dérive antigénique et des réassortiments génétiques par échange de segments qui donnent des cassures antigéniques. Par conséquent, Il est difficile d'obtenir des anticorps neutralisants car les antigènes varient au grès des mutations[83].

Le rotavirus est la cause la plus fréquente de maladie diarrhéique sévère du jeune enfant. La forme clinique classique du virus est la gastro-entérite aigue du nourrisson avec la diarrhée aqueuse fébrile. La guérison est spontanée mais les réinfections sont possibles ; elles sont dues aux mutations [78].

La mortalité due au rotavirus est estimée à 700 000 morts par an selon l'OMS pour les enfants de moins de 5 ans principalement dans les pays en développement. Ces données aideront à prendre une décision sur l'introduction du vaccin antirotavirus au Maroc.

Afin de suivre l'évolution de l'épidémiologie de la maladie à rotavirus et d'évaluer l'impact de la vaccination, une surveillance continue sera nécessaire et importante[121].

Le principal objectif du programme de vaccination contre le rotavirus est de prévenir les décès et les maladies dues au rotavirus. Des essais cliniques à grande échelle ont montré que les deux vaccins antirotavirus présents sur le marché sont efficaces et sûrs.

La vaccination systématique des nourrissons dans les pays industrialisés, pourrait baisser considérablement le nombre élevé de consultations et d'hospitalisations d'urgence et participer directement et indirectement à des économies sur les coûts considérables liées aux rotaviroses aiguës chez les tout-petits.

Dans le cas des pays en développement, l'introduction des vaccins pourrait aussi diminuer la forte charge de morbidité associée aux diarrhées graves à rotavirus et prévenir un grand nombre de décès chaque année causée par cette maladie chez le jeune enfant.

L'efficacité clinique des vaccins anti-rotavirus a été prouvée notamment aux Etats Unis, en Amérique latine et en Europe. L'expérience sur plusieurs autres vaccins oraux a montré que, du point de vue de l'efficacité et de l'innocuité, des différences considérables peuvent exister

d'une région à l'autre. Or qu'ils offrent une protection quasi totale contre les rotaviroses graves, cependant ces vaccins ne permettent pas d'éviter les maladies diarrhéiques causées par d'autres agents pathogènes.

Néanmoins, l'efficacité réelle de la vaccination peut être réduite, les enfants du Bangladesh ou d'Afrique du Sud semblant avoir une immunogénicité plus faible. En outre, seulement 44 % des enfants sud-africains ont eu des réponses immunitaires après la vaccination, contre 61% à 65% des enfants d'Amérique du Sud et 73% à 96% des enfants finlandais. Même qu'elle ne reflète pas parfaitement l'efficacité réelle de la vaccination, cette plus faible immunogénicité indique une efficacité plus modérée de la vaccination dans ces pays[90].

Quand la couverture des vaccins actuellement utilisés a été appliquée à un vaccin antirotavirus, un maximum de 202 550 décès seraient évités. Bien que la couverture soit de 80 %, 96 841 enfants mourraient de diarrhée à rotavirus dans 11 pays. Par conséquent, les études sont encouragées à élaborer des stratégies globales pour lutter contre les inégalités dans le système de soins de santé afin d'accroître la couverture vaccinale [122].

Et même si le vaccin antirotavirus est moyennement efficace dans les pays en développement par rapport aux pays développés, il sera toujours rentable et apportera des avantages significatifs pour la santé publique en prévenant un grand nombre de décès[2].

### **2.16 Papillomavirus humains**

Les virus du papillomavirus humain (HPV) (famille des Papillomaviridae) sont très résistants dans l'environnement et hautement cancérigènes, responsables de dysplasies et de cancers cutanés ou génitaux[83].

Il existe au moins 100 souches de HPV, dont 15 sont pathologiquement liées au cancer [18], la plupart des maladies liées au HPV sont causées par les types 6, 11, 16 et 18 du HPV.

L'infection génitale par le papillomavirus humain (HPV) peut causer des néoplasies intraépithéliales, des verrues et des infections invasives[123]. Elle est très courante, difficile à éviter et se propage principalement par l'activité sexuelle, y compris le contact peau à peau[124]. Ainsi elle est fréquente et précoce, car le risque infectieux l'âge de 18 et 28 ans est maximum au Maroc et diminue d'une façon considérable après l'âge de 30 ans.

L'HPV est impliqué dans presque tous les cas de cancer du col de l'utérus (70% des cas), ce dernier est la deuxième cause de cancer chez les femmes dans le monde après le cancer du

sein. L'OMS estime qu'environ 500 000 femmes reçoivent un diagnostic de cancer du col de l'utérus chaque année, et que 300 000 femmes meurent de la maladie. Les experts prévoient que d'ici 2030, le cancer du col de l'utérus tuera plus de 474 000 femmes par année [124].

Parmi les mesures préventives du cancer du col de l'utérus est la vaccination en tant que prévention primaire des filles âgées de 9 à 13 ans contre l'infection par le PVH ; pour les garçons comme pour les filles. La vaccination est généralement bien tolérée. La durée de protection augmente avec le recul. De plus, une immunité mémoire est provoquée, qui pourrait être réactivée efficacement si nécessaire via un rappel de vaccin. Bien que les réactions locales soient fréquentes, elles sont bénignes.

Or, en Australie où la mise en place de la vaccination contre les HPV efficacement, les condylomes (verrues génitales), qui dans les maladies gynécologiques dues aux HPV sont les premières à apparaître contrairement aux lésions précancéreuses et aux cancers qui mettent plusieurs années, ont disparu à plus de 90 % [39].

Il faut noter que la vaccination ne protège pas contre tous les types de PVH provoquant le cancer. Deux vaccins anti-PVH actuellement disponibles peuvent prévenir l'infection par les deux types de PVH (16 et 18) : un vaccin bivalent (Cervarix®), qui protège contre les types 16 et 18 du PVH, et un vaccin quadrivalent (Gardasil®), qui protège contre quatre types de PVH : 6, 11, 16 et 18 [84].

Certaines études ont analysé l'efficacité des deux vaccins contre les types de HPV non contenus dans le vaccin (protection croisée), on conclue que le Cervarix® assure une protection supplémentaire de 11 à 16% contre les cancers du col de l'utérus ; de même, le Gardasil® fournirait une protection supplémentaire de 7 à 10%.

Le vaccin quadrivalent a réduit de manière significative l'incidence des maladies anogénitales associées au HPV chez les jeunes femmes. Dans une analyse en intention de traiter, incluant les cas d'infection ou de maladie prévalente causée par le VPH de type vaccinal et non vaccinal, la vaccination a réduit de 34 % le taux de lésions périanales vulvaires ou vaginales, quel que soit le type de HPV en cause (intervalle de confiance [IC] de 95 %), et de 20 % le taux de lésions cervicales, quel que soit le type de VPH en cause (IC de 95 %)[123].

Les études randomisées portant à la fois sur la vaccination avec le vaccin bivalent et quadrivalent présentent une séroconversion importante après 3 injections, jusqu'à présent, les

taux d'anticorps neutralisants restant élevé en plateau plusieurs années après la vaccination indiquent une protection à long durée principalement pour HPV 16 et 18.

Les vaccins anti-HPV sont plus efficaces chez les femmes non exposées aux types de HPV associés au vaccin ; les études publiées montrant toutes une efficacité près de 100% si la vaccination est effectuée chez des femmes n'ayant pas encore eu un contact avec HPV. Leur action est seulement prophylactique, ils n'agissent pas sur l'évolution des lésions précancéreuses dès qu'elles sont présentes. Il est donc évident que la seule stratégie pour les pays occidentaux industrialisés qui pourra assurer un bon rapport coût- bénéfice avec une efficacité maximale est la vaccination très précoce des filles avant les premiers rapports sexuels[2].

Entre-temps, l'efficacité de la vaccination contre le VPH en ce qui concerne divers paramètres chez les femmes a été confirmée par une analyse Cochrane [13]. Chez plus de 14 000 femmes, cette étude a pu montrer une efficacité de 97,4 % du vaccin HPV nonavalent en ce qui concerne les cinq sérotypes oncogènes supplémentaires[115].

Depuis l'introduction du vaccin contre le VPH en 2006, la plus forte augmentation annuelle (+ 15%) du nombre de pays adoptant le vaccin contre le VPH était à la fin de 2019. Cependant, étant donné que de nombreux grands pays n'ont pas encore adopté le vaccin et que la couverture vaccinale dans de nombreux autres pays n'a pas atteint le niveau souhaité, on estime actuellement que la couverture mondiale de la dernière dose de vaccin contre le VPH n'est que de 15% [90].

Il ne faut pas donc oublier l'importance de dépistage, car la plupart des femmes ne présentent pas de symptômes dans la phase précoce de l'infection, mais la maladie devient beaucoup plus difficile à traiter si elle n'est diagnostiquée qu'à un stade avancé[124]. Et le vaccin ne remplace pas le dépistage, la vaccination et le dépistage demeurent donc complémentaires[2].

La vaccination anti-PVH, le dépistage par frottis cervical du cancer du col de l'utérus chez les femmes moins jeunes, la lutte contre le tabagisme et le recours aux préservatifs, constituent autant de mesures essentielles pour la prévention le cancer du col de l'utérus[84].



## 2.17 Rougeole

C'est une maladie très contagieuse causée par un virus enveloppé du genre morbillivirus de la famille des Paramyxoviridae. Il est nettement cytopathogène, une fusion de plusieurs cellules aboutissant à la formation de syncytiums (cellules géantes multinucléées). Cet effet est responsable du processus pathologique observé dans les tissus infectés (éruption cutanée et le signe de Koplik) [125,126].

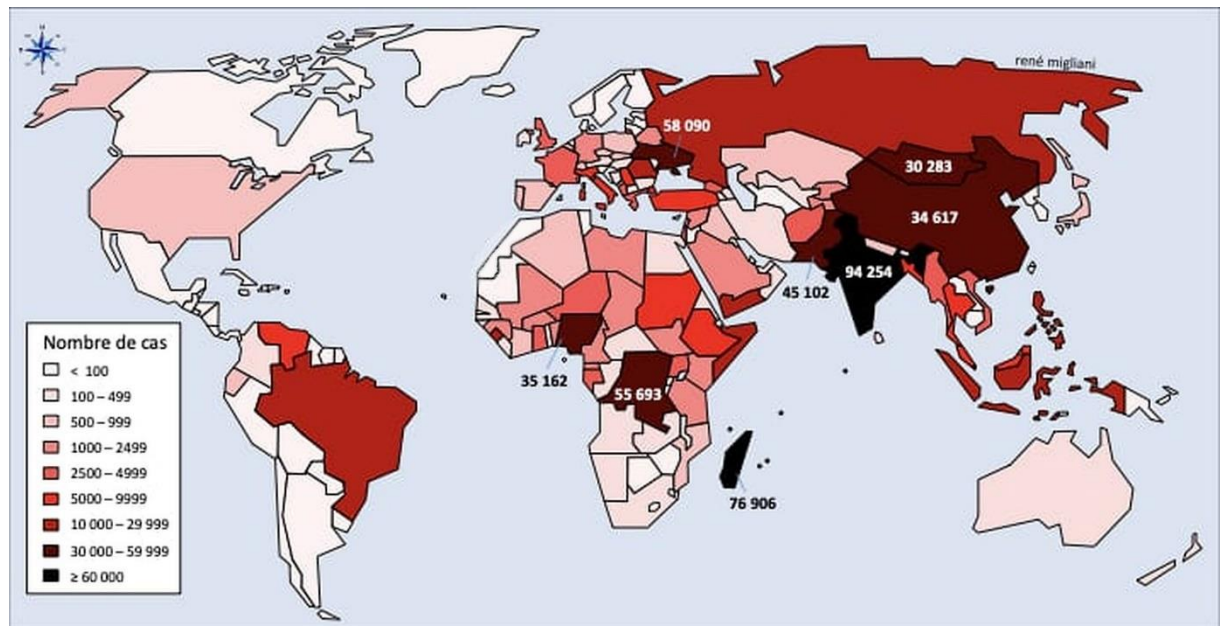


Figure 14 : L'épidémiologie de la rougeole dans le monde en avril 2019[127].

La rougeole est strictement humaine. Le virus se propage par voie aérienne. Un plus grand nombre de décès survient chez les enfants avant l'âge de 5 ans et au-delà de 20 ans chez les adultes. Ces décès sont causés par des complications qui peuvent provoquer une pneumonie avec une encéphalite ou une insuffisance respiratoire aiguë. De plus, une infection chez une femme enceinte entraîne un risque d'accouchement prématuré ou de mort in utéro [78,128].

Tableau IX : Complications de la Rougeole avant et après la vaccination[2].

Complication	Risque lié à la maladie	Risque après vaccination
Pneumonie	1-6%	0
Otite	7-9%	0
Encéphalite	0.5-1 / 1000	1 / 1000 000
Diarrhée	6%	0
Anaphylaxie	0	1 / 100 000-1 000 000
PESS	1 / 100 000	0
Purpura thrombopénique	Non quantifié	1/ 30 000
Décès	0.1-1 / 1000	0

Pour évaluer l'efficacité de la vaccination rougeoleuse, on collecte les données concernant la proportion de personnes vaccinées protégées contre la maladie et la durée de cette protection.

Des études sérologiques effectuées dans les pays en développement ont mis en évidence des taux de séroconversion allant de 80% à 90%, lorsque la vaccination est réalisée à l'âge de 9 mois[129–131]. Selon l'estimation provenant des études sur le terrain concernant l'efficacité du vaccin, la protection est de 85% environ[132], sauf lorsque l'on constate de mauvaises pratiques de vaccination ; elle est alors plus faible[133]. Ces résultats sont inférieurs aux taux de séroconversion de 95% à 98% et aux estimations de l'efficacité du vaccin[134], qui ont été obtenus dans les pays industrialisés où l'on peut retarder la vaccination rougeoleuse jusqu'au moment où tous les enfants ont perdu les anticorps maternels[125].

Au fil des années, il y a eu une certaine baisse des anticorps après la vaccination plutôt qu'après la maladie[2].

Une seconde dose de vaccin est destinée à immuniser les personnes qui n'ont pas répondu à la première vaccination (échec de la vaccination initiale) et celles qui ne l'ont pas reçu avant, puisqu'une seule dose peut ne pas suffire pour protéger l'enfant. Les études montrent qu'une 2ème dose permet de rattraper 95% des échecs à la vaccination et d'augmenter la couverture vaccinale (Figure 16).

Cette seconde dose n'est pas donc un rappel, il s'agit d'un rattrapage pour offrir à cet enfant toutes les chances d'être protégé[125].

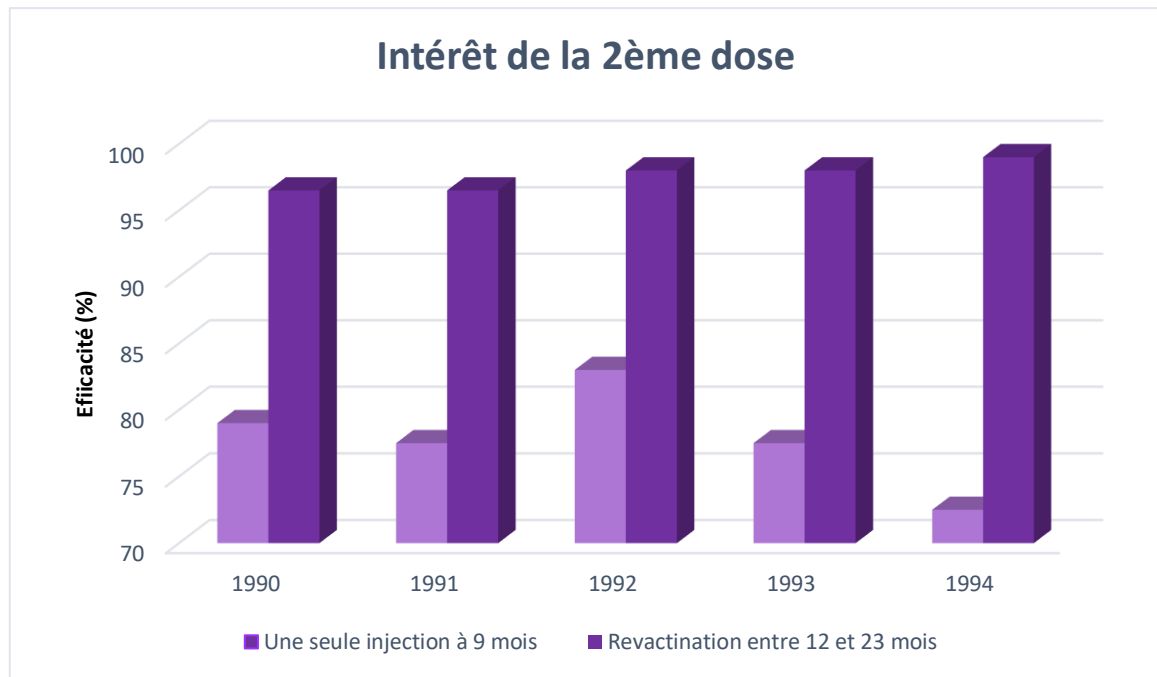


Figure 15 : Comparaison de l'efficacité des vaccins rougeoleux après une deuxième injection [2].

Les études épidémiologiques ont cependant permis de mettre en évidence une augmentation de la protection après la seconde injection. Les enquêtes réalisées lors d'épidémies survenues aux Etats-Unis ont montré une diminution de 30% à 60% des taux d'attaque chez les sujets qui avaient reçu deux injections de vaccin rougeoleux par rapport à ceux qui n'en avaient reçu qu'une[134].

Dans l'armée des Etats-Unis, la rougeole a été pratiquement éliminée par la mise en place d'une politique de vaccination de toutes les recrues ou de dépistage sérologique suivi de la vaccination des individus séronégatifs. Dans les pays scandinaves qui pratiquent depuis plus de 8 ans le schéma de vaccination à deux injections, la rougeole est presque éradiquée[125,135].

En général, un schéma en deux doses avec le vaccin RRO permet d'assurer une protection individuelle et d'accroître l'immunité de la population, et donc offrir l'immunité collective essentielle pour stopper la transmission du virus. La seconde injection confère également une immunité durable qui prévient l'apparition des maladies à un âge plus avancé, quand les complications sont plus graves[2].

Les pays qui ont obtenu une couverture élevée avec une seule injection à l'âge de 9 mois, de l'une des souches vaccinales de la rougeole actuellement disponible, ont réduit de façon substantielle la mortalité et la morbidité liées à la rougeole.

L'obtention d'une couverture élevée avec une seule injection de vaccin rougeoleux reste la principale arme contre la rougeole. Cependant, l'éradication de la rougeole qui constitue l'objectif à long terme de l'OMS, nécessite de nouvelles stratégies[125].

L'efficacité vaccinale du vaccin antirougeoleux varie selon de la couverture et de la vitesse de la généralisation du vaccin dans une population. Quand la couverture est élevée et très rapide, il y a une diminution très marquée des cas de rougeole. Cependant si la couverture vaccinale n'atteint pas 95%, c'est un échec de la politique vaccinale et pas un échec du vaccin [2].

### **2.18 Oreillons**

C'est une infection virale généralement infantile très contagieuse, provoquée par un virus de la famille des Paramyxoviridae comme le virus de la rougeole.

La maladie affecte principalement les glandes parotides, et responsable de la fièvre, des myalgies, d'un œdème facial douloureux sous les oreilles, et des céphalées. Les symptômes peuvent être plus sévères lorsqu'elle affecte les adultes. La maladie peut entraîner une perte auditive, une inflammation du pancréas ou un gonflement des ovaires, la stérilité masculine, une fausse couche, une méningite (jusqu'à 15% des cas).

La majorité des personnes infectées par ce virus se rétablissent en moins de deux semaines (rarement une mortalité résultant d'une inflammation du cerveau). Le virus se propage par voie respiratoire, les personnes sont contagieuses avant et après que les symptômes de la maladie se soient développés [78,136,137].

L'augmentation des taux de vaccination au cours des dernières décennies a eu un impact majeur sur la réduction du nombre de cas d'oreillons dans les pays développés[137].

En ce qui concerne l'efficacité du vaccin anti-ourlien, les autorités de santé publique doivent s'assurer que les préparations recommandées pour le programme national de vaccination sont efficaces. Les vaccins qui ne sont pas efficaces ne doivent pas être utilisés.

L'efficacité du vaccin augmentait avec le nombre de doses, passant de 64 % à 88 % après une seule dose ; et de 88% à 95% après deux dose. Les personnes vaccinées antérieurement avec cette souche devront donc recevoir une dose efficace pour être protégées.

La primo-vaccination contre les oreillons, en particulier lorsqu'elle est associée à un vaccin antirubéoleux et antirougeoleux (tel que le recommandé) permet une réduction spectaculaire de l'incidence des oreillons. Toutefois avec cette association (RRO), il est souvent difficile d'attribuer effet indésirable donnée à la composante oreillons du vaccin[2].

### **2.19 Rubéole**

Le virus de la rubéole du genre des Rubivirus de la famille des Togaviridae, est un génome très stable, permettant la poursuite de l'immunisation après une précédente contamination ou après la vaccination. Il se transmet par voie aérienne (les minuscules gouttelettes produites par un éternuement ou une toux).

La rubéole est une infection contagieuse principalement connue par son éruption cutanée rouge typique. Dans 50% des cas l'infection est asymptomatique. L'infection est asymptomatique dans 50% des cas. Les symptômes (habituellement bénins) surviennent environ deux ou trois semaines après l'exposition.

Chez les enfants, des nausées et une faible fièvre. Les adultes peuvent développer des articulations douloureuses et de l'arthrite [138].

Pourtant, la contamination de la femme enceinte présente le principal risque de cette maladie. En début de grossesse peut provoquer le syndrome de rubéole congénitale, ce qui peut entraîner une mortalité in utéro, des embryopathies ou fœtopathies [78,83].

Une estimation d'une incidence du syndrome au Maroc par an allant de 8,1 à 12 cas pour 100 000 naissances vivantes[139], ce qui justifie que le syndrome de rubéole congénitale existe encore au Maroc et donc la nécessité d'une vaccination contre maladie[2].

Les vaccins actuels contre la rubéole approuvés à l'échelle internationale, Qu'ils soient monovalents ou associés aux vaccins anti-ourlien et/ou anti-rougeoleux, sont très efficaces pour prévenir la rubéole [2], avec une couverture mondiale estimée à 71 % ( fin 2019)[90].

### **2.20 Choléra**

Le choléra est une toxi-infection intestinale aiguë due à la consommation de la bactérie *Vibrio cholerae*, qui peut être présente dans l'eau ou les aliments contaminés. Les bactéries sécrètent une toxine qui provoque une sortie de l'eau des entérocytes, ce qui déclenchera le

syndrome cholériforme avec une diarrhée aqueuse abondante qui peut rapidement conduire à la déshydratation et la mort si elle n'est pas traitée rapidement[78,140].

L'OMS estime, qu'il y a 1,3 à 4 millions de cas de choléra chaque année, avec 21 000 à 143 000 décès causés par la maladie au niveau mondial[78].

Il existe un vaccin le DUKORAL® qui contient 4 souches de *V. cholerae* différentes tuées inactivées et une sous-unité de la toxine détoxifiée[141].

L'efficacité du vaccin contre le choléra a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, en double aveugle et un placebo, réalisés à une région endémique (Bangladesh) et non endémique (Pérou).

Dans l'essai mené au Bangladesh, implique 89 152 sujets entre de 2 à 65 ans, dans un intervalle de 6 semaines trois doses ont été administrées ; l'efficacité protectrice présentée dans la population globale par protocole de Dukoral® pour les 6 premiers mois de suivi était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 56-95). La durée de protection du vaccin dépendait de l'âge et durait 6 mois chez les enfants et 2 ans chez les adultes.

Dans le deuxième essai réalisé au Pérou chez des recrues militaires, l'efficacité protectrice du vaccin à court terme contre le choléra après deux doses, était de 85 % (IC 95 % : 36-97).

Le troisième essai, mené au Pérou, n'a pu montrer aucune efficacité protectrice contre le choléra au cours de la première année. Après un rappel de dose de 10 à 12 mois après la primovaccination, l'efficacité protectrice au cours de la deuxième année était de 60,5 % (IC 95 % : 28-79)[87].

Le vaccin contre le choléra n'est recommandé que pour les personnels en situation d'épidémie ou devant intervenir auprès de malades. Dans tous cas, une prévention efficace est assurée par une bonne hygiène alimentaire et individuelle (lavage des mains) [78].

### **2.21 Encéphalite à tiques**

L'encéphalite à tiques est une maladie causée par la piqûre d'une tique infectée par un arbovirus appartient à la famille des Flaviviridae. La maladie se manifeste par une méningoencéphalite. Le vaccin est un vaccin entier inactivé, produit sur cultures cellulaires de fibroblastes embryonnaires de poulet, fabriqué à partir d'une souche de virus TBE (sous-type d'Europe centrale), adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Ce vaccin est Recommandé pour les séjours en zone forestière d'endémie ou rurale en Europe orientale, septentrionale et centrale, du printemps à l'automne, les pays scandinaves, en zones rurales et endémiques. Avec une très bonne tolérance et une efficacité pour 3 ans [78,142].

### **2.22 Encéphalite japonaise**

L'encéphalite japonaise est une infection virale, sévit en Asie (zone rurale). Elle est transmissible via les moustiques Culex, vecteur du virus. Généralement, elle est asymptomatique mais peut dans 1 cas sur 250 provoquer un syndrome méningé avec forte fièvre, crises convulsives, raideur de la nuque et coma[143] .

Le vaccin contre cette maladie est l'IXIARO®, il est fabriqué à partir de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise, et inactivé par le formaldéhyde et adsorbé sur l'hydroxyde d'alumine.

Il est susceptible d'entraîner une réaction allergique. 3 doses sont administrées : J0, J7, J30. La vaccination est indiquée pour les sujets exposés à un risque d'infection par le virus dans le cadre de leur activité professionnelle ou lors d'un voyage. Et elle doit débiter 6 semaines avant le départ. La durée de protection est de 3 ans [78,142].

### **2.23 Fièvre jaune**

La fièvre jaune est une infection virale hémorragique aigue due à un arbovirus, le virus amaril. Ce dernier est transmise par des moustiques infectés (genres Aedes et Haemagogus).

Ce virus contamine le singe et l'homme, il se transmet dans les endroits où le moustique est présent, notamment dans les zones tropicales d'Afrique et d'australe et d'Amérique centrale. Généralement l'infection reste asymptomatique, pourtant on observe des fois une pathologie aigue en deux phases avec premièrement une phase de frissons, fièvre, bradycardie, myalgies, troubles digestifs. Dans certains cas la maladie évolue avec douleurs abdominales, un ictère, manifestations hémorragiques, manifestations hémorragiques ; la mort survient alors dans 50% des cas[144–146].

La vaccination de la fièvre jaune est soumise à un règlement international ; elle est fortement recommandée pour les voyageurs en zone endémique, elle est obligatoire lors d'un séjour en Guyane et dans la plupart des pays d'Afrique tropicale[78].

Cette vaccination est effectuée dans des Centres Agréés, par voie intramusculaire ou sous-cutanée ; elle est efficace après 10 jours ; la durée de la validité est de 10 ans[142].

Le vaccin antiamaril, en 2019 a été inclus dans les programmes de vaccination systématique des nourrissons dans 36 des 40 pays et territoires à risque dans les Amériques et en Afrique. Et la couverture vaccinale a été à 46 % dans ces 40 pays et territoires [90].

## **2.24 Leptospirose**

La leptospirose est infection causée par une bactérie du genre *Leptospira* qui se trouvent dans les eaux souillées et les sols. L'incubation est dure en moyenne une dizaine de jours. La transmission se fait surtout par l'intermédiaire des rats pouvant en éliminer une grande quantité dans leurs urines. Aussi d'autres animaux domestiques comme les chiens peuvent être contaminés.

Cette maladie n'a pas de symptômes typiques, ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge. Les premiers symptômes peuvent être des myalgies, de la fièvre, un syndrome pseudo grippal. Peut être compliqué par des méninges, une atteinte rénale, hépatique ou encore hémorragique (forme la plus grave) [147].

Il est conseillé d'utiliser des mesures de prévention individuelles telles que le port de gants et de bottes pendant l'exécution de certaines tâches ménagères telles que le nettoyage des égouts. Un vaccin tué inactivé est recommandé au cas par cas en fonction de la situation de la personne. Ce vaccin est le SPIROLEPT® [78,148].

La vaccination contre la leptospirose s'adresse au personnel exposé (égoutiers, plongeurs) et aux personnels manipulant de l'eau contaminée (chantiers et travaux publics). Cette vaccination se fait par 2 injections à un intervalle de 15 jours, rappel à 6 mois, puis tous les 2 ans[142].

## **2.25 Typhoïde**

La fièvre typhoïde et paratyphoïde, maladie due aux *Salmonella enterica typhi* et *Salmonella enterica paratyphi* A, B et C. La transmission est orofécale directe (manuportée) et surtout indirecte (contamination fécale de l'eau et des aliments). Des signes cutanés, digestifs, neurologiques et septicémiques sont observés après une période d'incubation. Les



complications comprennent des perforations digestives et des hémorragies, des atteintes cardiovasculaires et hépatiques.

Il existe trois vaccins, qui contiennent tous le polysaccharide capsulaire Vi de *S. typhi* ; par conséquent ils ne protègent pas contre les souches de *S. paratyphi*. Il existe TYPHIM VI® et TYPHERIX® qui sont des vaccins seuls et TYAVAX® qui est associé au vaccin contre l'hépatite A[149].

Le vaccin est recommandé pour les voyageurs en zone d'endémie, 1 injection avant le départ à partir de l'âge de 2 ans, puis une revaccination tous les 3 ans, notamment si les conditions d'hygiène sont défavorables[142], et est obligatoire pour le personnel de laboratoire d'analyses médicales exposé[78].

## **2.26 Covid-19**

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un nouveau coronavirus, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), principalement respiratoires et pouvant être très graves[150]. Il a évolué directement ou indirectement à partir d'un  $\beta$ -coronavirus du groupe des sarbecovirus (virus de type SRAS) qui infecte naturellement les chauves-souris, et les pangolins en Asie et en Asie du Sud-Est[151].

La nouvelle maladie à coronavirus humain COVID-19 est devenue la cinquième pandémie documentée depuis la pandémie de grippe de 1918 (figure 17). Le COVID-19 a été signalé pour la première fois à Wuhan, en Chine, puis s'est propagé dans le monde entier[152].

À l'échelle mondiale, 171 782 908 cas confirmés de COVID-19, dont 3 698 621 décès, ont été signalés à l'OMS d'ici là. Avec un total de 1 638 006 899 doses de vaccin a été administré [200].

Le coronavirus a été officiellement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) par le Comité international de taxonomie des virus sur la base d'une analyse phylogénétique[152].

Le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 humains sont étroitement liés à de nombreux coronavirus de chauves-souris et de pangolins dans un groupement génétique viral appelé sarbecovirus, qui contient de nombreux autres virus très étroitement liés au SARS-CoV et au SARS-CoV-2. Ces virus appartiennent à l'ordre des Nidovirales, à la famille des Coronaviridae, à la sous-famille des Coronavirinae et aux quatre genres Alphacoronavirus, Betacoronavirus,

Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Les bêtacoronavirus sont constitués de deux sous-genres, Sarbecovirus et Merbecovirus. Le premier comprend le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 ; le second comprend le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [151].

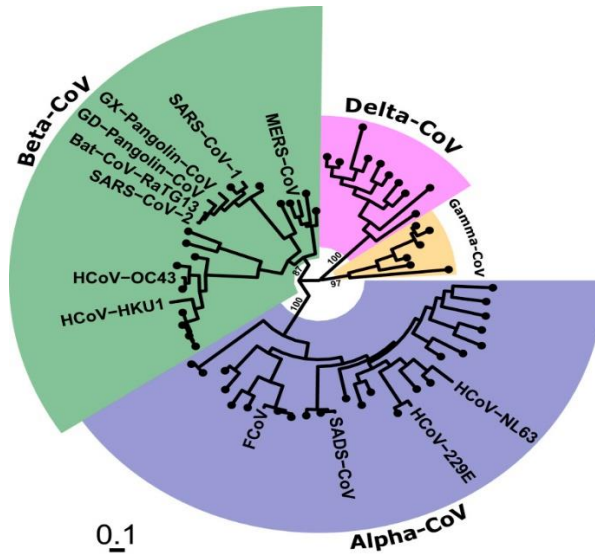


Figure 16 : Relations phylogénétiques de certains coronavirus d'importance médicale et vétérinaire [151].

Le 11 mars 2020, l'OMS a finalement estimé que COVID-19 peut être qualifié de pandémie, après la grippe espagnole (H1N1) de 1918, la grippe asiatique de 1957 (H2N2), la grippe de Hong Kong (H3N2) de 1968, et la grippe pandémique de 2009 (H1N1), qui ont causé environ 50 millions, 1,5 million, 1 million et 300 000 décès humains, respectivement (figure18).

On pense que le SRAS-CoV-2 est un débordement d'un coronavirus animal et a ensuite adapté la capacité de transmission interhumaine. Parce que le virus est très contagieux, il se propage rapidement et évolue continuellement dans la population humaine[152].

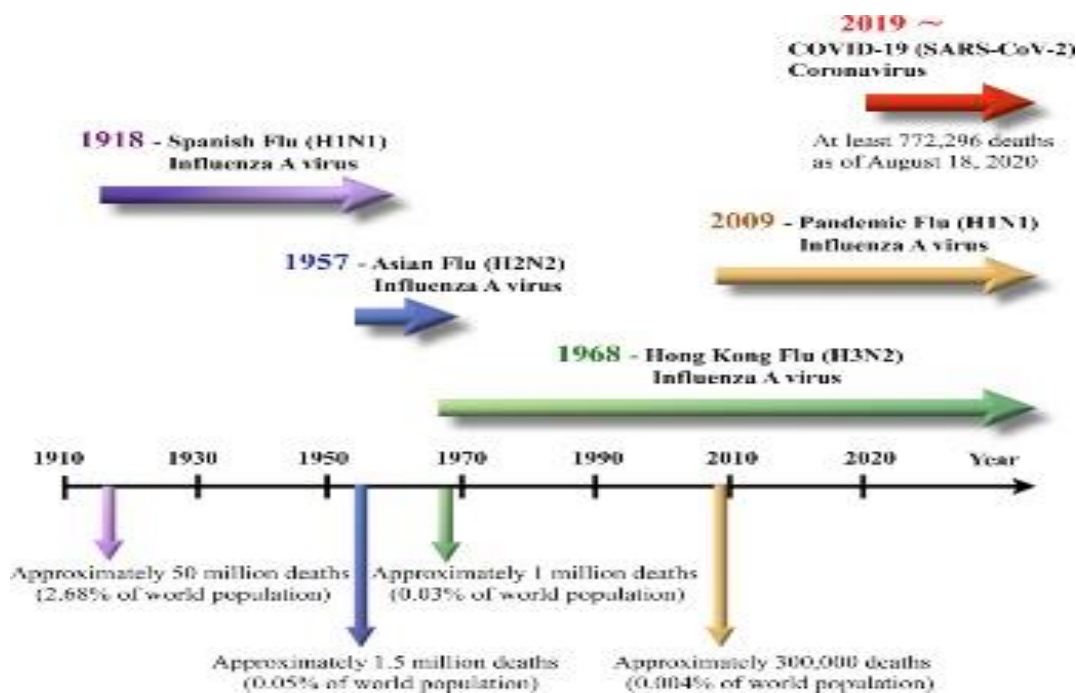


Figure 17 : Une chronologie de cinq pandémies depuis 1918 et des virus en circulation dans le monde par la suite[152].

Le virus se propage par les gouttelettes expulsées par la toux, les éternuements ou la parole lors d'un contact étroit en face à face ou lorsqu'une personne touche une surface ou un objet sur lequel se trouvent des particules virales actives, puis touche sa bouche, son nez ou ses yeux [150].

Les signes sont principalement respiratoires et pouvant être très graves, les plus courants sont la fièvre, une grande fatigue et la toux. D'autres symptômes moins fréquents sont des douleurs musculaires ou articulaires, maux de gorge, maux de tête, des nausées, des vomissements et des éruptions, des vertiges ou des frissons, une perte de l'odorat et du goût. La prévention dépend principalement à la limitation des contacts physiques et l'application des mesures barrières. La vaccination vient peu à peu compléter ces mesures de contrôle[153].

Dès que le virus responsable de la pandémie de la COVID-19 a été identifié et son génome décodé, des travaux de recherche et de développement de vaccins ont débuté en Chine. À la date du 29 septembre 2020, le registre de la London School of Hygiene and Tropical Medicine recensait 247 candidats vaccins en développement, incluant 45 produits soumis à des tests cliniques en cours. Dans ce total, il y avait 32 vaccins basés sur une plateforme d'ARN

messenger, 19 sur une plateforme ADN, 31 sur un vecteur viral sans multiplication et 21 avec multiplication, 14 vaccins inactivés, 4 vaccins vivants atténués, 77 vaccins protéiniques, 15 à particules pseudovirales et 34 de type autre ou inconnu.

À cela, il faut d'élargir les indications des vaccins disponibles sur la base d'opinion d'experts. Un élargissement des indications à des personnes âgées immunocompétentes ou qui présentent des comorbidités n'affectant pas de manière importante le système immunitaire ne devrait pas poser beaucoup de problèmes. Un élargissement des indications sera plus difficile pour les enfants, les femmes enceintes et les personnes très fragiles ou avec une immunodéficience en l'absence de solides données probantes sur la sécurité dans chacun de ces groupes. Il est également probable que des données sur la capacité des vaccins à diminuer la contagiosité et générer un effet de cocooning et une immunité collective ne seront pas disponibles avant que des programmes d'immunisation de masse aient été analysés.

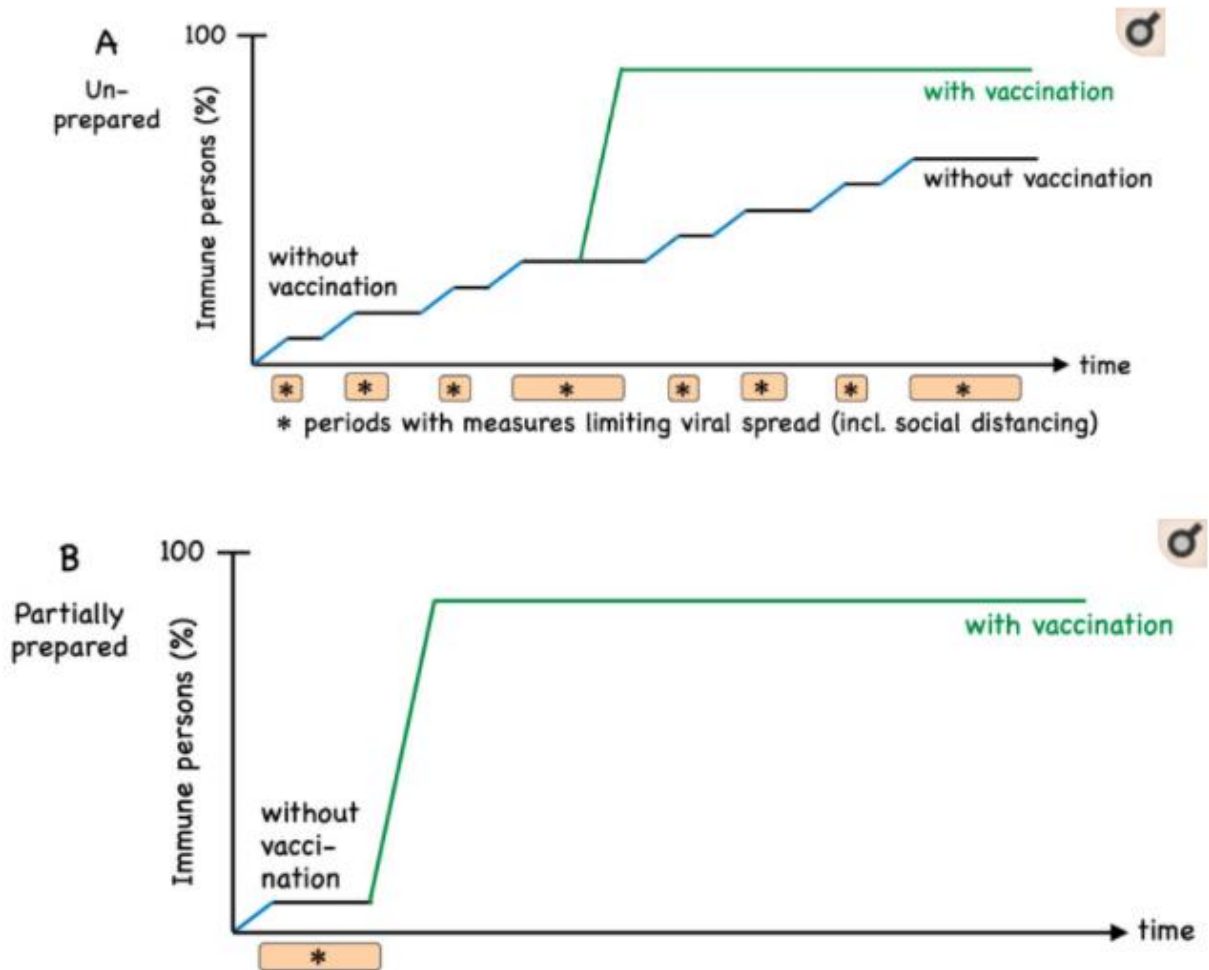


Figure 18 : Modèle d'immunité induite par l'infection et la vaccination[154].

(A) Le monde était mal préparé à la première vague de propagation du SRAS-CoV-2 (parties bleues de la courbe). Les mesures mises en place pour limiter la propagation virale (\*) ont largement permis de stopper les nouvelles infections (en noir). Un relâchement ultérieur de ces mesures peut entraîner de nouvelles vagues de propagation virale. Même si cela se produit plusieurs fois, il peut s'écouler beaucoup plus d'un an avant que la majorité des individus ne soient infectés et immunisés. Une fois disponible, la vaccination (en vert) induira plus rapidement l'immunité chez un pourcentage critique de la population, ce qui est nécessaire pour l'immunité de groupe. Les scénarios du modèle présentés sont fondés sur les données actuelles et sur l'hypothèse que l'infection et les vaccins appropriés induisent des réponses immunitaires qui protègent souvent contre la (ré)infection. Toutefois, il est de plus en plus évident que l'immunité contre le SRAS-CoV-2 pourrait n'être que temporaire. Cette notion n'est pas prise

en compte dans cette figure car l'importance quantitative de la baisse de l'immunité reste encore inconnue.

**(B)** En cas d'émergence d'un nouvel agent pathogène, la vaccination peut commencer beaucoup plus tôt si l'on est préparé, c'est-à-dire si l'on a une grande expérience de cette famille d'agents pathogènes, ce qui permet de développer et de produire rapidement un vaccin. Malheureusement, cela n'a pas été le cas pour le SRAS-CoV-2. N'est pas représenté le scénario le plus favorable dans lequel la population est préalablement vaccinée contre un agent pathogène donné, empêchant la propagation virale, ce qui est heureusement le cas pour l'immunité à de nombreuses maladies infantiles. En outre, n'est pas représenté le scénario intermédiaire dans lequel un vaccin est disponible mais où de grandes parties de la population ne sont pas (encore) vaccinées, ce qui peut alors être facilement atteint[154].

Parmi les candidats vaccins ayant fait l'objet d'achats anticipés (tableau X), deux sont basés sur un vecteur constitué d'un adénovirus ayant perdu sa capacité à se multiplier chez l'hôte et qui exprime l'antigène de la protéine spiculaire du SRAS-CoV-2. Les résultats des essais de Phases 1 et 2 concernant de tels vaccins ont mis en évidence une interférence immunitaire lorsque le récipiendaire possède déjà des anticorps dirigés contre le vecteur adénoviral [155], [156]. Une prévalence élevée d'anticorps dirigés contre les adénovirus de types 5 et 26, en particulier, pourrait avoir des répercussions sur l'efficacité des vaccins utilisant ces vecteurs[157]. Certains candidats vaccins, surtout ceux de nature protéinique ou micro-particulaire, comportent un adjuvant. Certains de ces adjuvants ont déjà été utilisés à grande échelle (AS03, par exemple), d'autres non (Saponine Matrix-M1, par exemple)[158].

Tableau X : Efficacité des vaccins candidats contre la COVID-19[158].

Vaccin COVID-19	Essais cliniques	Efficacité
<b>Comirnaty</b> <sup>®</sup> «Pfizer/BioNtech »	43 000 personnes de 16 à 85 ans ayant reçu pour moitié le vaccin -2 injections- et pour moitié le placebo.	Efficacité très élevée, était de 95 % comparable quels que soient l'âge, le sexe, la corpulence, le groupe ethnique et la présence de facteurs de risque.
<b>Vaccine Moderna</b> <sup>®</sup> « laboratoire Moderna »	30 350 personnes de 18 ans et plus ayant reçu pour moitié le vaccin -2 injections- et pour moitié le placebo.	Efficacité très élevée, était de 94 %.
<b>VaxZevria</b> <sup>®</sup> « laboratoire Astra-Zeneca »	16 437 personnes de 18 ans et plus ayant reçu pour moitié le vaccin -2 injections- et pour moitié le placebo.	L'efficacité était de 62 %. L'allongement de l'intervalle entre 2 doses jusqu'à 12 semaines s'accompagne d'une augmentation de l'efficacité vaccinale
<b>Vaccine Janssen</b> <sup>®</sup> « laboratoire Johnson&Johnson »	39 321 personnes de 18 ans et plus ayant reçu pour moitié le vaccin (une injection) et pour moitié le placebo.	Une efficacité de 66,9% pour la prévention du Covid-19, tandis que pour la prévention des hospitalisations était de 93,1 %.

Dans un essai pivot d'efficacité multinationale en cours, sur des personnes de 16 ans ou plus pour recevoir deux doses de BNT162b2(aussi appelé Tozinaméran ou Comirnaty) qui a conféré une protection de 95% contre Covid-19. Au total, 43 448 participants ont reçu des injections 21 720 avec BNT162b2 et 21 728 avec placebo.

Le BNT162b2 est un vaccin à ARN nucléosidique modifié à base de nanoparticules lipidiques qui code pour une protéine de pointe de SARS-CoV-2). Les principaux critères d'évaluation étaient l'efficacité du vaccin contre Covid-19 confirmé en laboratoire et l'innocuité.

Le BNT162b2 était efficace à 95% dans la prévention du Covid-19 (intervalle de crédibilité à 95%, 90,3 à 97,6). Une efficacité vaccinale similaire (généralement de 90 à 100%) a été observée dans les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle de base et la présence de conditions coexistantes. Parmi 10 cas de Covid-19 sévère apparus après la première dose, 9 sont survenus chez des receveurs de placebo et 1 chez un receveur de BNT162b2. Le profil d'innocuité du BNT162b2 était caractérisé par une douleur à court terme, légère à modérée au site d'injection, une fatigue, et maux de tête. L'incidence des événements indésirables graves était faible et similaire dans les groupes vaccin et placebo (Financé par BioNTech et Pfizer; numéro ClinicalTrials.gov, NCT04368728 ).



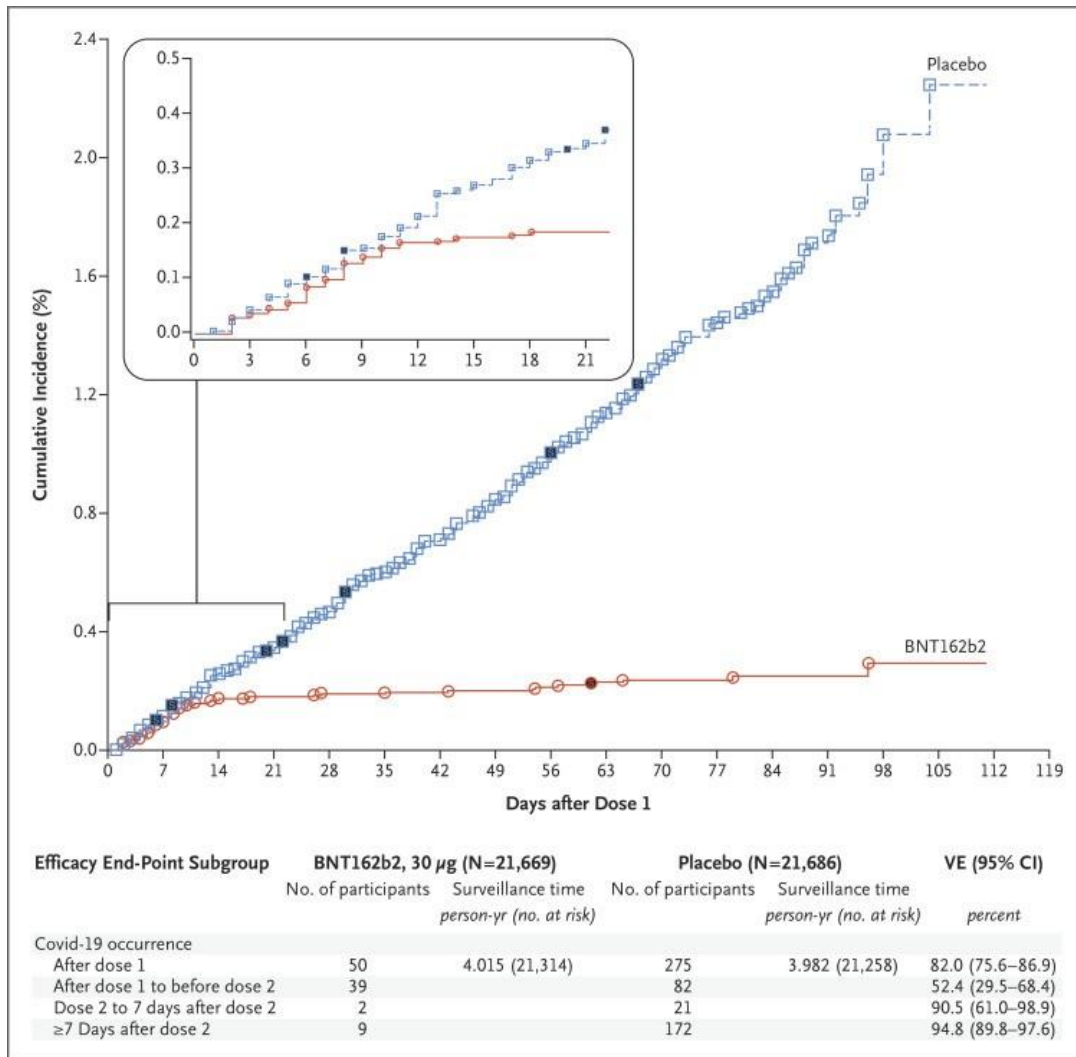


Figure 19 : Efficacité de BNT162b2 contre le Covid-19 après la première dose [155].

L'incidence cumulée de Covid-19 après la première dose (population en intention de traiter modifiée) est représentée (figure 21). Chaque symbole représente les cas de Covid-19 débutant un jour donné ; les symboles remplis représentent les cas de Covid-19 sévères. Certains symboles représentent plus d'un cas, en raison du chevauchement des dates. L'encart montre les mêmes données sur un axe y agrandi, sur 21 jours. Le temps de surveillance est le temps total en 1000 personnes-années pour le point final donné chez tous les participants de chaque groupe à risque pour le point final. La période d'accumulation des cas de Covid-19 va de la première dose à la fin de la période de surveillance. L'intervalle de confiance (IC) pour l'efficacité du vaccin (EV) est calculé selon la méthode Clopper-Pearson[155].

Le suivi des très nombreuses personnes déjà vaccinées en Grande Bretagne confirme l'efficacité des vaccins notamment sur la diminution des formes graves de la COVID-19.

En Ecosse, une étude de cohorte sur 99% de la population (5,4 millions) a étudié l'impact de la vaccination contre la Covid-19 sur les hospitalisations entre le 8/12/2020 et le 15/02/2021. La vaccination par un des deux vaccins Pfizer ou Astra Zeneca réduisait le nombre d'hospitalisations quelle que soit la tranche d'âge : 85% pour les 18-64 ans, 79% pour les 65-79 ans et 81% pour les plus de 80 ans [158].

Il apparaît en synthèse que : Les personnes vaccinées sont bien moins souvent malades que les personnes non vaccinées. Les risques du vaccin sont bien moins fréquents que les risques de la maladie[153].

Le développement de vaccins actifs contre la COVID-19 est un domaine en pleine ébullition et les données disponibles varient de jour en jour[158].

### **3. Impact de la vaccination**

Les mesures traditionnelles de l'impact des vaccins comprennent l'efficacité du vaccin, la protection directe offerte à un groupe vacciné dans des conditions optimales, par exemple dans le cadre d'essais, ou l'efficacité du vaccin, l'effet direct et indirect des vaccins sur la population dans un contexte de vie réelle[159].

#### **3.1 Réduction de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies infectieuses**

L'impact le plus important des vaccins a été de prévenir la morbidité et la mortalité dues à des infections graves qui touchent de manière disproportionnée les enfants[160]. Pour fournir une mesure numérique de cet impact, il faut donc estimer l'ampleur de la morbidité et de la mortalité évitées.

Aux États-Unis, en 2009, parmi une cohorte de naissance annuelle vaccinée contre 13 maladies, on a estimé que près de 20 millions de cas de maladie et 42 000 décès ont été évités[161].

Les maladies infectieuses qui étaient à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes au début du XXe siècle aux États-Unis ont toutes connu une baisse d'incidence de plus de 90 % en 2017 par rapport au pic d'incidence pré-vaccinal[162], en raison d'un taux d'utilisation élevé des vaccins DTCa (diphtérie, tétanos et coqueluche acellulaire), ROR et

polio[163].

Le vaccin contre la rougeole a empêché seul 25,5 millions de décès depuis 2000, et d'énormes progrès vers l'éradication de la poliomyélite - qui peut entraîner une paralysie à vie et parfois même la mort - ont amené des cas par plus de 99% depuis 1988 [199].

Néanmoins, on constate une diminution de la charge mondiale des maladies causées par des agents pathogènes évitables par la vaccination, ce qui permet à des millions d'enfants de vivre en meilleure santé. Un autre avantage de la vaccination est la preuve que lorsque les vaccins ne parviennent pas à prévenir le VZV ou la coqueluche, l'évolution de la maladie peut être plus bénigne[101,164,165].

### **3.2 Éradication des maladies infectieuses**

L'éradication mondiale des maladies est possible pour les agents pathogènes qui sont limités aux réservoirs humains. Pour éradiquer les maladies infectieuses, il faut des niveaux élevés d'immunité de la population à l'échelle mondiale, afin de garantir l'absence de transmission continue dans notre monde bien connecté[164].

Actuellement, la seule maladie infectieuse qui a été éradiquée chez l'homme par la vaccination est la variole. Le développement réussi par Jenner du vaccin antivariolique utilisant le virus de la vaccine[166] a conduit à l'éradication définitive de la maladie par la vaccination en anneau, annoncée par l'Assemblée mondiale de la santé en 1980[167], ce qui a constitué une réalisation historique en matière de santé publique.

Le deuxième exemple d'éradication est celui du virus de la peste bovine chez le bétail, une infection qui a conduit à des crises humanitaires dues à la famine et à la pauvreté (perte de l'agriculture). La maladie s'est répandue dans de vastes régions d'Afrique et d'Europe au XIX<sup>e</sup> siècle[168].

Ce vaccin mis au point dans les années 1950, a été utilisé pour des campagnes de vaccination de masse, parallèlement à d'autres mesures de santé publique, ce qui a conduit à son éradication en 2011[169].

La prochaine infection visée pour l'éradication est le virus sauvage de la polio. Grâce à des initiatives sanitaires concurrentes, l'incidence de la polio a été réduite de 99 % en 2000[170]. En 2003, il n'y avait plus que six pays endémiques avec de nouveaux cas : L'Égypte, le Niger, l'Afghanistan, l'Inde, le Nigéria et le Pakistan, dont seuls les quatre derniers présentaient de

nouveaux cas en 2005. L'Inde a été déclarée exempte de polio en 2014.

Le virus sauvage de la polio de type 2 a été éradiqué en 2015, le dernier cas de type 3 sauvage date de 2012 et l'éradication est annoncée pour 2019, le virus sauvage de type 1 restant dans deux pays, le Pakistan et l'Afghanistan[171]. On a rapporté 62 et 16 cas de polio de type 1 sauvage au Pakistan et en Afghanistan respectivement, au cours des 9 premiers mois de 2019[172]. En 2019, le Nigeria a été déclaré exempt de polio sauvage depuis trois ans, le dernier pays d'Afrique à déclarer des cas[101].

### **3.3 Immunité collective (du troupeau)**

Un des effets potentiels de la vaccination autre que la protection personnelle, directe des personnes vaccinées, est la possibilité de générer une immunité de groupe (collective), c'est-à-dire la réduction de la maladie chez les personnes non vaccinées, c'est une valeur ajoutée de la vaccination, au niveau de la population [2,101].

Un concept de base de la santé publique assure que toute personne protégée contre une maladie à la suite d'une immunisation devient de ce fait une personne moins susceptible de transmettre la maladie en question aux autres, et participe également à la non-propagation de la maladie[2,10].

En effet, les personnes immunisées constituent des barrières permettant de limiter le nombre de personnes non vaccinées et les possibilités de transmission d'agents pathogènes entre elles, mais dans le cas où le nombre de personnes immunisées ait atteint un certain seuil (tableau XI). Le virus n'aura ainsi pas la capacité d'infecter un nouvel hôte et n'aura donc pas d'échappatoire. Cela permet aux sujets sains et non immunisés de ne pas être malades[10].

Par exemple, la vaccination contre la rougeole est très efficace et, comme il s'agit d'un vaccin vivant, la première dose est recommandée à l'âge de 9-12 mois. Pour protéger les personnes qui ne peuvent pas recevoir de vaccins vivants (jeunes enfants, femmes enceintes, personnes immunodéprimées) contre la rougeole dans la communauté, il faut qu'au moins 93 à 95 % de la population soit vaccinée avec deux doses afin d'interrompre la transmission du virus de la rougeole. Pour les individus à haut risque qui ne peuvent pas être vaccinés, l'immunité collective représente une stratégie de protection vitale contre de nombreuses infections.

De nombreuses études (sur le vaccin conjugué antipneumococcique), montre que par rapport au groupe témoin, l'immunité collective contre la maladie pneumococcique est liée à la

réduction du portage nasal du sérotype (SV) post-vaccinale de *S. pneumoniae* chez les sujets ayant reçu le vaccin, donnant lieu à une diminution de la transmission et de la propagation et la transmission du bactérie [2].

Une immunité collective a été observée pour les infections gastro-intestinales avec des vaccins oraux contre le choléra et les rotavirus. Les premiers pays à avoir adopté les vaccins contre le rotavirus sont les États-Unis (2006) et l'Autriche (2007), où l'on a observé une réduction spectaculaire de la maladie dans la cohorte des nourrissons vaccinés, ainsi que dans les groupes d'enfants et d'adultes plus âgés[173], [174], ce qui donne à penser que la réduction de la maladie et l'excrétion du virus dans les selles ont mis fin à la transmission aux contacts familiaux sains. Dans le cas du VPO, la protection du troupeau peut également être induite par l'excrétion du virus vaccinal et sa propagation aux personnes non vaccinées[101,175].

Tableau XI: Niveaux d'immunité collective pour certaines maladies évitable par la vaccination éradicables [2].

Maladie	Seuil immunité de groupe
Diphtérie	80-85%
Polio	80-85%
Rubéole	80-85%
Oreillons	85-90%
Coqueluche	90- 95%
Rougeole	90-95%

### **3.4 Réduction des infections secondaires qui compliquent les maladies évitables par la vaccination**

Les vaccins peuvent prévenir des maladies au-delà de l'infection spécifique qu'ils sont censés cibler. Les infections par des agents pathogènes, en particulier les virus, peuvent prédisposer à l'acquisition d'autres infections bactériennes.

Par exemple, l'infection par le virus de la grippe, se complique souvent d'une pneumonie bactérienne et d'une otite moyenne aiguë (OM), et rarement d'une pneumonie/pneumonie à aspergillus. Pendant la pandémie de grippe de 1918-19, les bronchopneumonies bactériennes

secondaires à *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H.influenzae* et *S.aureus* identifiées à l'autopsie ont probablement contribué à la surmortalité observée chez les enfants et les adultes en bonne santé[176].

La vaccination contre la grippe peut être bénéfique pour prévenir ces complications ainsi que la morbidité, y compris l'OM aiguë chez les enfants ; une revue systématique a démontré une efficacité du vaccin contre la grippe contre l'OM de 51% (21-70%)[177].

En outre, il existe des preuves que les vaccins antigrippaux inactivés administrés aux femmes enceintes peuvent réduire le nombre d'hospitalisations dues à des maladies respiratoires aiguës chez leurs nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois [178].

En Afrique du Sud, chez les femmes enceintes séronégatives, les nourrissons (<3 mois) ont été protégés contre les hospitalisations dues à des infections des voies respiratoires inférieures, toutes causes confondues, avec une efficacité vaccinale de 43 %, y compris les causes virales primaires et bactériennes secondaires[179].

De plus, chez les enfants, on a observé que les vaccins conjugués antipneumococciques réduisaient l'incidence des hospitalisations liées à la grippe aux États-Unis[180], en Espagne[181] et en Afrique du Sud[182,183], en prévenant les infections bactériennes secondaires après une infection grippale primaire.

On a observé que l'introduction du vaccin vivant atténué contre la rougeole dans les années 1970 a réduit la mortalité due à la rougeole et à d'autres causes chez les enfants[184] . La rougeole provoque une pneumonie grave, une encéphalite et la panencéphalite sclérosante subaiguë[185], qui est une séquelle à long terme, mais la baisse de la mortalité ne s'est pas limitée à la prévention de ces maladies[184].

La modélisation mathématique de la vaccination et la recherche immunologique ont démontré que la rougeole provoque une amnésie immunologique, éliminant les populations de cellules B et donc la mémoire immunitaire, laissant les survivants de la rougeole sensibles à tous les agents infectieux contre lesquels ils avaient précédemment développé une immunité ; on estime que la récupération immunitaire prend trois ans[101,186].

### **3.5 Prévention du cancer**

Historiquement, les vaccins ont été développés contre des infections très graves entraînant une morbidité et une mortalité importantes dues à des maladies aiguës. Comme les maladies

non transmissibles, y compris le cancer, deviennent les causes les plus fréquentes de décès dans les pays industrialisés et dans certains pays en développement, les vaccins sont utilisés pour les prévenir également, lorsque les agents infectieux sont impliqués dans la cancérogenèse.

La prévalence de l'hépatite B est élevée dans les régions d'Asie de l'Est, d'Afrique subsaharienne et dans les îles du Pacifique. L'infection chronique par l'hépatite B peut entraîner une cirrhose du foie et un carcinome hépatocellulaire.

La transmission verticale de l'hépatite B est problématique car 70 à 90 % des bébés nés de mères séropositives pour l'HbsAg et l'HbeAg seront infectés sans prophylaxie administrée aux bébés ; avec un prés90 % des nourrissons développant une hépatite chronique[187].

Le statut de portage de l'hépatite B chronique des mères est systématiquement vérifié au début de la grossesse, afin d'évaluer la nécessité de vacciner l'enfant après la naissance. L'utilisation du vaccin contre l'hépatite B, contenant l'antigène de surface de l'hépatite B, et de l'immunoglobuline contenant l'anticorps de l'hépatite B peut être utilisée pour minimiser la transmission verticale, avec des preuves d'une étude de 20 ans en Thaïlande démontrant une prévention de 100% de la transmission[188].

Le HPV, transmis par voie sexuelle, est responsable d'infections du tractus génital et de l'oropharynx, précurseurs de maladies oncologiques affectant le col de l'utérus, le vagin, la vulve, le pénis, le tractus anal et le pharynx chez les hommes et les femmes. Le cancer du col de l'utérus est le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 528 000 nouveaux cas par an et une incidence maximale chez les jeunes femmes âgées de 25 à 34 ans[189].

Les sérotypes 16 et 18 du VPH présentent un risque élevé de cancer du col de l'utérus[190] et la vaccination contre ces sérotypes spécifiques est disponible depuis 2006 pour les filles à partir de l'âge de 9 ans. La couverture vaccinale était de 83,8% pour les filles de 13-14 ans en Angleterre en 2017/18[191]. En juillet 2018, le vaccin a été approuvé pour une utilisation chez les garçons[191].

Après une décennie d'utilisation, on a observé une baisse des infections génitales causées par les sérotypes 16 et 18[192], un délai supplémentaire étant nécessaire pour observer la baisse de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Toutefois, l'incidence des maladies pré-invasives du col de l'utérus a été réduite de 79 à 89 % chez les Écossaises de plus de 20 ans

qui ont été vaccinées avec le vaccin bivalent contre le VPH à l'âge de 12-13 ans, avec des preuves de protection collective[193], ce qui offre des perspectives prometteuses pour la réduction du cancer du col de l'utérus à l'avenir. Un autre avantage des vaccins contre le VPH est leur impact sur la morbidité et la mortalité néonatales, grâce à la réduction du traitement chirurgical des néoplasies cervicales, ainsi que des naissances prématurées et des complications qui y sont liées[101,194].

### **3.6 Prévenir la résistance aux antibiotiques**

La mise au point et l'utilisation de nouveaux vaccins pour éviter les maladies bactériennes pourrait réduire davantage le développement des résistances.

De nouveaux vaccins ciblant le staphylocoque doré *S.aureus* (infections de la peau et des tissus mous), le *Klebsiella pneumoniae* (pneumonies, d'infections sanguines et d'infections des voies urinaires), le *C.difficile* (affections diarrhéiques) et de nombreux autres agents pathogènes pourraient conférer une protection contre des maladies de plus en plus difficiles à traiter[1,2].

L'augmentation de la résistance aux antimicrobiens (RAM) est une menace universelle. Le développement de la RAM chez les bactéries est un processus cumulatif dont le principal moteur est l'exposition fréquente et répétée à des antibiotiques à large spectre[195].

La vaccination est essentielle pour atténuer ce risque, en empêchant les gens de développer des infections virales et bactériennes en premier lieu, et donc en réduisant la charge antibiotique à laquelle leur microbiome est exposé. Les enfants et les personnes âgées qui présentent un risque particulier d'infection peuvent bénéficier de vaccins contre les infections primaires et secondaires courantes telles que la pneumonie (prévenue par les vaccins Pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV), antigrippal et antirougeoleux), l'otite moyenne (vaccins PCV, Hib et antirougeoleux), la cellulite secondaire au VZV (vaccin VZV) et la fièvre typhoïde (vaccin typhoïde), ce qui réduit la nécessité de prescrire ou d'acheter des antibiotiques[101,196,197].

Une étude multirégionale réalisée aux États-Unis a montré une réduction significative de la proportion des isolats invasifs résistants à la pénicilline, qui est passée de 44 % en 2000 et 45 % en 2001 à 33 % en 2002. La vaccination permettra donc une réduction du portage nasal de ces isolats résistants. Ces sérotypes de *S. pneumoniae* ne peuvent ni se multiplier ni être



transmis à d'autres personnes, en absence d'une colonisation du nasopharynx. Deuxièmement, la vaccination réduit la fréquence des pneumocoques et, ce faisant, l'utilisation d'antibiotiques et la pression sélective des antibiotiques exercée sur les isolats[2].

Avant de conclure, il faut noter que les vaccins sont essentiels à la sécurité sanitaire mondiale. Les épidémies de maladies hautement infectieuses, telles que la rougeole et le COVID-19, nous ont montré à quelle vitesse la maladie peut se propager entre les pays dans un monde de plus en plus interconnecté.

La vaccination peut nous aider à prévenir et à répondre à la menace des maladies infectieuses à l'avenir. Une étude récente a révélé que chaque augmentation de 10 % de ces capacités de base (telles que la surveillance et la communication des risques) réduit de 20 % l'incidence des menaces de maladies infectieuses [199].

# CONCLUSION

## CONCLUSION

La vaccination est une mesure essentielle de prévention dans le monde entier, c'est un sujet d'actualité dans la prévention de nombreuses maladies, comme nous venons de le voir l'introduction d'une vaccination généralisée peut avoir un effet considérable en réduisant la morbidité et la mortalité dues à une maladie infectieuse ciblée dans la population humaine.

Comme les maladies infectieuses ont régressé de façon spectaculaire, c'est principalement grâce à la vaccination ; elle permet de sauver des millions de vies et est largement reconnue comme l'une des interventions sanitaires les plus efficaces et les moins coûteuses.

En dépit des progrès réalisés, des millions d'enfants de moins d'un an ne bénéficient pas des vaccins de base, de nombreux d'enfants meurent encore chaque année de maladies qui pourraient être évitées par les vaccins déjà mis au point, et il n'existe pas encore de vaccin contre plusieurs des infections les plus graves, notamment le paludisme et l'infection à VIH/sida. Il faut donc redoubler d'efforts, essentiellement dans des pays en développement, qui se révèlent difficiles à atteindre et à vacciner, car ce ne sont pas les vaccins qui arrêteront la pandémie, c'est la vaccination. Nous devons alors garantir un accès juste et équitable aux vaccins, veiller à ce que chaque pays les reçoive et puisse les déployer pour protéger leur population, à commencer par les plus vulnérables.

Il faut en toute priorité élaborer et mettre en œuvre des stratégies pour surmonter les obstacles qui bloquent l'accès à la vaccination car tout enfant a le droit d'être protégé contre les maladies évitables.

Les futurs vaccins auront probablement une composition plus complexe qu'auparavant, mais les principes élucidés par les succès passés conserveront leur importance à mesure que la vaccination sera étendue à un plus grand nombre de maladies et à toutes les tranches d'âge.

Notre rôle autant que professionnels de santé est d'apprécier et quantifier les avantages sanitaires, économiques et sociaux des vaccins et des programmes d'immunisation pour les individus et la société et de rétablir la confiance de patients envers les vaccins de façon à améliorer la couverture vaccinale.

# RESUMES

## RÉSUMÉ

**Titre :** La vaccination, son rôle dans la prévention des maladies infectieuses

**Auteur :** EDDERKAOUI Khadija

**Encadrant :** Pr SEKHSOKH Yassine

**Mots clés :** Immunologie, infection, Prévention, Vaccination, vaccins

La vaccination est l'un des grands succès des politiques de santé publique, l'une des mesures de protection les plus efficaces de l'histoire de la médecine. Elle a permis de sauver des millions de vies. Grâce aux découvertes d'Edward Jenner et Louis Pasteur, les plus grands progrès ont été réalisés en pathologie infectieuse.

Au cours des dernières décennies, la vaccination a permis beaucoup de choses, y compris l'éradication de la variole, une réalisation considérée comme l'un des plus grands triomphes de l'humanité. Les vaccins ont sauvé d'innombrables vies, abaissé l'incidence mondiale de la polio de 99 % et réduit, les maladies, les infirmités et la mort liées à l'infection par *Haemophilus influenzae* de type b, au tétanos, et aux épidémies de méningites à méningocoques. 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 vaccination joue également un rôle dans la prévention des infections qui peuvent évoluer vers des cancers, comme le cancer du foie ou le cancer du col de l'utérus, en particulier pour les vaccins contre l'hépatite B et contre les infections à papillomavirus humains (HPV). La vaccination contribue aussi à la lutte contre les résistances aux antibiotiques (vaccination contre le pneumocoque notamment).

Bien que les vaccins soient principalement considérés comme des outils de protection individuelle, ils peuvent également protéger les populations non vaccinées en réduisant le taux de transmission interhumaine et en limitant le risque d'exposition individuelle. La très grande majorité des vaccins apportent à la fois une protection individuelle directe et une protection collective indirecte qui apparaît à partir d'un certain seuil de couverture vaccinale.

Par conséquent, les recommandations deviennent de plus en plus nombreuses et les dernières innovations en vaccinologie suscitent énormément d'importance parce qu'elles deviennent la solution potentielle contre une multitude de pathologies malignes.

## SUMMARY

**Titre:** Vaccination, its role in the prevention of infectious diseases

**Author:** Edderkaoui Khadija

**Supervisor:** Pr SEKHSOKH Yassine

**Keywords:** Immunology, Infection, Prevention, Vaccination, vaccines

Immunization is one of the great successes of public health policies, one of the most effective protective measures in the history of medicine. It saved millions of lives. Thanks to the discoveries of Edward Jenner and Louis Pasteur, the greatest progress has been made in infectious pathology.

In recent decades, vaccination has achieved many things, including the eradication of smallpox, which is considered one of the greatest triumphs of humanity. Vaccines have saved countless lives, lowered the global incidence of polio by 99%, and reduced disease, disability, and death from *Haemophilus influenzae* type b, tetanus, and meningococcal epidemics. In addition, the incidence of diseases such as whooping cough, diphtheria, rubella, and measles has decreased significantly as a result of vaccination.

Immunization also plays a role in the prevention of infections that may develop into cancers, such as liver cancer or cervical cancer, particularly for vaccines against hepatitis B and human papillomavirus (HPV) infections. Immunization also contributes to the fight against antibiotic resistance (including pneumococcal vaccination).

While vaccines are primarily considered as personal protective tools, they can also protect unvaccinated populations by reducing the rate of human-to-human transmission and reducing the risk of individual exposure. The vast majority of vaccines provide both direct individual protection and indirect collective protection that appears from a certain threshold of vaccination coverage.

## ملخص

**العنوان:** التطعيم ودوره في الوقاية من الأمراض المعدية

**الاسم:** الدرقاوي خديجة

**المشرف:** الأستاذ سخسوخ ياسين

**الكلمات الأساسية:** المناعة، عدوى، الوقاية، التطعيم، اللقاحات

التطعيم هو واحد من النجاحات الكبيرة لسياسات الصحة العمومية، أحد التدابير الوقائية الأكثر فعالية في تاريخ الطب. لقد أنقذ الملايين من الأرواح. بفضل اكتشافات إدوارد جينر ولويس باستور، تم إحراز أكبر تقدم في علم الأمراض المعدية. في العقود الأخيرة، مكن التطعيم العديد من الأشياء، بما في ذلك القضاء على الجدري، وهو إنجاز يعتبر أحد أعظم انتصارات البشرية. وقد أنقذت اللقاحات عددا لا يحصى من الأرواح، وخفضت نسبة الإصابة العالمية بشلل الأطفال بنسبة 99 ٪، وقللت من الأمراض والعجز والوفاة المرتبطة بعدوى المستدمية النزلية من النوع ب، والكزاز، وأوبئة التهاب السحايا بالمكورات السحائية. بالإضافة إلى ذلك، انخفضت الإصابة بأمراض مثل السعال الديكي والدفتيريا والحصبة الألمانية والحصبة بشكل كبير نتيجة للتطعيم.

يلعب التطعيم أيضا دورا في الوقاية من العدوى التي يمكن أن تتطور إلى سرطانات، مثل سرطان الكبد أو سرطان عنق الرحم، وخاصة بالنسبة للقاحات ضد التهاب الكبد B وعدوى فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) يساهم التطعيم أيضا في مكافحة مقاومة المضادات الحيوية (التطعيم بالمكورات الرئوية على وجه الخصوص).

على الرغم من أن اللقاحات تعتبر في المقام الأول أدوات الوقاية الفردية، إلا أنها يمكن أن تحمي أيضا السكان غير المطعمين عن طريق تقليل معدل انتقال العدوى من إنسان إلى آخر والحد من خطر التعرض الفردي. توفر الغالبية العظمى من اللقاحات الحماية الفردية المباشرة والحماية الجماعية غير المباشرة التي تظهر من عتبة معينة من تغطية التطعيم. لذلك، أصبحت التوصيات أكثر وأكثر عددا وأحدث الابتكارات في علم اللقاحات ذات أهمية هائلة لأنها تصبح الحل المحتمل ضد العديد من الأمراض الخبيثة.

# ANNEXES



# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Les vaccinations de routine recommandées pour tous les groupes d'âge enfants, adolescents et adultes (à partir de septembre 2020).

Antigen	Children (see Table 2 for details)	Adolescents	Adults	Considerations (see footnotes for details)
<b>Recommendations for all immunization programmes</b>				
BCG <sup>1</sup>	1 dose			Birth dose and HIV; Universal vs selective vaccination; Co-administration; Vaccination of older age groups Pregnancy
Hepatitis B <sup>2</sup>	3-4-doses (see footnote for schedule options)	3 doses (for high-risk groups if not previously immunized) (see footnote)		Birth dose Premature and low birth weight Co-administration and combination vaccine Definition high-risk
Polio <sup>3</sup>	3-4 doses (at least one dose of IPV) with DTPCV			bOPV birth dose Type of vaccine Transmission and importation risk criteria
DTP-containing vaccine (DTPCV) <sup>4</sup>	3 doses 2 boosters 12-23 months (DTPCV) and 4-7 years (Td/DT containing vaccine, see footnote)	1 booster 9-15 yrs (Td)		Delayed/interrupted schedule Combination vaccine Maternal immunization
<i>Haemophilus influenzae type b</i> <sup>5</sup>	Option 1	3 doses, with DTPCV		Single dose if > 12 months of age Not recommended for children > 5 yrs old Delayed/interrupted schedule Co-administration and combination vaccine
	Option 2	2 or 3 doses, with booster at least 6 months after last dose		
Pneumococcal (Conjugate) <sup>6</sup>	Option 1	3 primary doses (3p+0) with DTPCV		Schedule options (3p+0 vs 2p+1) Vaccine options HIV+ and preterm neonate booster
	Option 2	2 primary doses plus booster dose at 9-18 mos of age (2p+1) with DTPCV		
Rotavirus <sup>7</sup>	2-3 doses depending on product with DTPCV			Vaccine options Not recommended if > 24 months old
Measles <sup>8</sup>	2 doses			Combination vaccine; HIV early vaccination; Pregnancy
Rubella <sup>9</sup>	1 dose (see footnote)	1 dose (adolescent girls and women of child-bearing age if not previously vaccinated; see footnote)		Achieve and sustain 80% coverage Combination vaccine and Co-administration Pregnancy
HPV <sup>10</sup>		2 doses (females)		Target 9-14 year old girls; Multi-age cohort vaccination; Pregnancy Older age groups ≥ 15 years 3 doses HIV and immunocompromised

Antigen	Children (see Table 2 for details)	Adolescents	Adults	Considerations (see footnotes for details)
<b>Recommendations for certain regions</b>				
Japanese Encephalitis <sup>11</sup>	Inactivated Vero cell-derived vaccine: generally 2 doses Live attenuated vaccine: 1 dose Live recombinant vaccine: 1 dose			Vaccine options and manufacturer's recommendations; Pregnancy; Immunocompromised
Yellow Fever <sup>12</sup>	1 dose, with measles containing vaccine			
Tick-Borne Encephalitis <sup>13</sup>	3 doses (> 1 yr FSME-Immun and Encepur; > 3 yrs TBE-Moscow and EnceVir) with at least 1 booster dose (every 3 years for TBE-Moscow and EnceVir)			Definition of high-risk Vaccine options; Timing of booster
<b>Recommendations for some high-risk populations</b>				
Typhoid <sup>14</sup>	Typhoid conjugate vaccine (Typhar-TCV®): 1 dose; Vi polysaccharide(ViPS): 1 dose; Ty21a live oral vaccine: 3-4 doses (see footnote); Revaccination for ViPS & Ty21a; every 3-7 years			Definition of high-risk Vaccine options
Cholera <sup>15</sup>	Dukoral (WC-rBS): 3 doses ≥ 2-5 yrs, booster every 6 months; 2 doses adults/children ≥ 6 yrs, booster every 2nd year; Shanchol, Euvchol & mORCVAX: 2 doses ≥ 1 yrs, booster dose after 2 yrs			Minimum age Definition of high-risk
Meningococcal <sup>16</sup>	MenA conjugate	1 dose 9-18 months (5µg)		2 doses if < 9 months with 8 week interval  Definition of high-risk; Vaccine options
	MenC conjugate	2 doses (2-11 months) with booster 1 year after 1 dose (≥12 months)		
	Quadrivalent conjugate	2 doses (9-23 months) 1 dose (≥2 years)		
Hepatitis A <sup>17</sup>	At least 1 dose ≥ 1 year of age			Level of endemicity; Vaccine options; Definition of high risk groups
Rabies <sup>18</sup>	2 doses			PrEP vs PEP; definition of high risk; booster
Dengue (CYD-TDV) <sup>19</sup>	3 doses 9-45 years of age			Minimize risk of vaccine among seronegative individuals by pre-vaccination screening; Pregnancy & lactation
<b>Recommendations for immunization programmes with certain characteristics</b>				
Mumps <sup>20</sup>	2 doses, with measles containing vaccine			Coverage criteria > 80% Combination vaccine
Seasonal influenza (inactivated tri- and quadri-valent) <sup>21</sup>	First vaccine use: 2 doses Revaccinate annually: 1 dose only (see footnote)	Priority for pregnant women 1 dose ≥ 9 years of age Revaccinate annually		Priority risk groups Lower dosage for children 6-35 months
Varicella <sup>22</sup>	1 - 2 doses	2 doses		Achieve & sustain ≥ 80% coverage Pregnancy Co-administration with other live vaccines

## ANNEXE 2 : Vaccinations recommandées chez les enfants de moins de 5ans



Antigènes / Age	Naissance	Durant le premier mois	2 Mois	3 Mois	4 Mois	9 Mois	12 Mois	18 Mois	5 ans
Vaccin contre l'hépatite B (HB)	HB1n (24h) administrée à la maison d'accouchement ou maternité hospitalière ou clinique privée.								
	Dose non administrée durant les 24 heures	Dose 1							
Vaccin anti BCG (tuberculose)		Dose 1							
Vaccin anti Polio Oral		Dose 0	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 4	Dose 5
Vaccin anti Pneumococque			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
Vaccin anti Rotavirus (Série de 3 doses)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
Vaccin anti DTC-Hib-HB (Vaccin Pentavalent)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
VPI*					Dose 1				
Vaccin combiné RR						Dose 1		Dose 2	
Vaccin anti DTC								Rappel 1	Rappel 2

\*VPI: Vaccin Anti poliomyélique Inactive, sera utilisée à partir de la deuxième moitié de 2015.

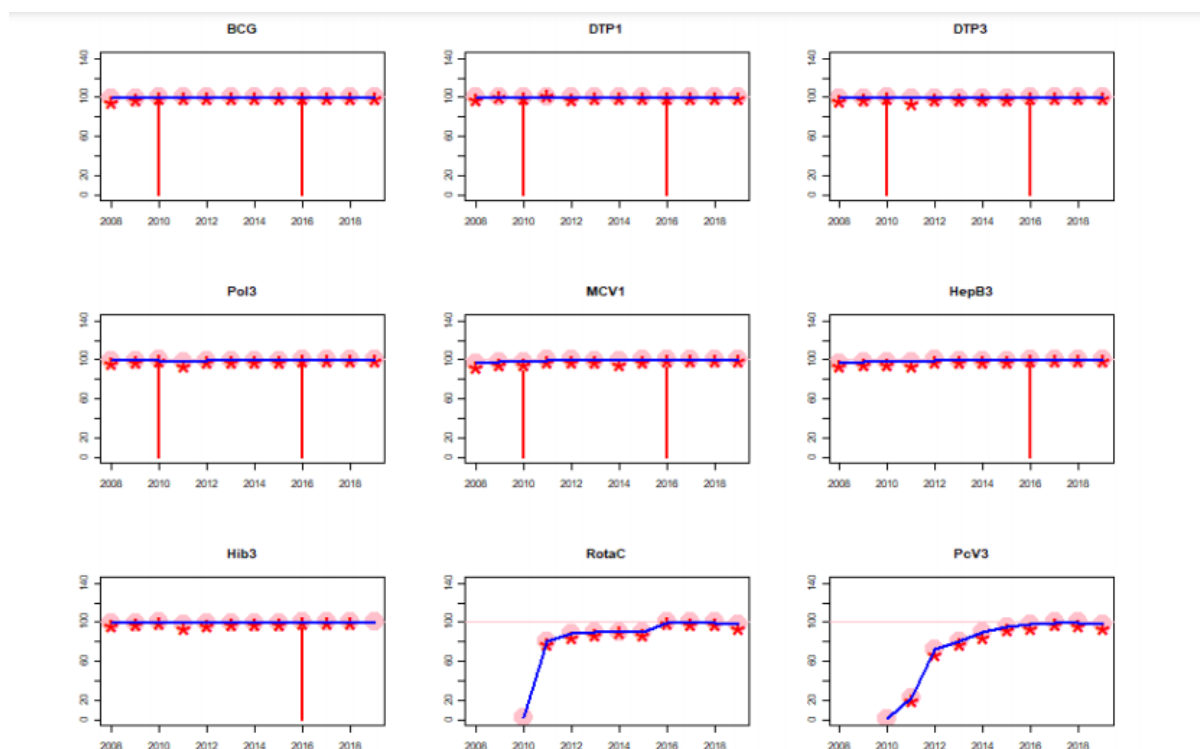
### ANNEXE 3 : Estimations OMS-UNICEF des séries chronologiques pour le Maroc pour la couverture vaccinale

Vaccins	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1995	1990	1985	1980
BCG	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	98	95	95	95	92	92	93	97	93	90	96	96	77	-
DTP1	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	98	99	99	99	94	98	97	98	93	99	94	93	75	-
DTP3	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	95	97	98	97	91	94	96	95	91	93	90	81	51	-
HepB3	99	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	97	95	95	98	95	90	92	84	43	dir	-	-	-	-	-
HepB_BD	41	36	33	22	14	14	14	9	4	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hib3	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IPV1	99	80	17	95	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MCV1	99	99	99	99	99	99	99	99	99	98	98	96	95	95	97	95	90	94	98	93	90	91	88	79	45	-
MCV2	99	99	99	99	95	54	-	-	-	-	-	-	92	92	92	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PCV3	98	99	99	98	95	90	80	72	23	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pol3	99	99	99	99	99	99	99	99	98	99	99	99	95	97	98	97	91	94	93	95	91	93	90	81	51	-
RCV1	99	99	99	99	99	99	-	-	-	-	-	-	92	92	92	91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RotaC	98	99	99	99	90	90	90	88	80	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-






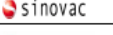
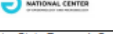




**ANNEXE 4 : Série chronologique d'incidence des maladies à prévention vaccinale pour le Maroc (dernière mise à jour 15-juillet-2020 (données au 12-octobre-2020))**

Maladies	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1995	1990	1985	1980	
Diphthérie	-	0	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	11	43	
l'encéphalite japonaise	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rougeole	-	483	-	-	17	dix	92	668	982	633	834	1'455	2'248	1'217	-	6'399	10'841	6'000	2'724	7'368	10'853	7'863	2'380	1'577	4'216	86'919	
Oreillons	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
coqueluche	-	73	-	-	-	-	72	172	35	15	73	74	28	27	-	47	32	27	74	22	20	58	37	83	1'762	14'873	
Polio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	52
Rubéole	-	8	-	-	6	0	59	3	8	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rubéole (SRC)	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tétanos (néonatale)	-	3	-	-	-	-	1	4	4	7	1	8	4	4	-	7	5	5	3	2	9	6	14	28	104	-	
Tétanos (total)	-	26	-	-	-	-	23	69	16	20	41	27	32	32	-	19	5	18	18	7	17	18	29	73	171	81	
Fièvre jaune	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	0	-	0	-	-	-	-	

**ANNEXE 5 : Estimations par l'OMS et l'UNICEF de la couverture vaccinale au Maroc (révision 2019)**



## ANNEXE 6 : Statut des vaccins COVID-19 (20 janvier 2021)

Vaccines		Guidance Document 20 January 2021							
Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (20 January 2021)									
	Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**	Anticipated decision date***
1.	 BIONTECH	BNT162b2/COMIRNATY (INN tozinameran)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized	31/12/20
2.	Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Not accepted				
3.	IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under development				
4.		AZD1222	Core – EMA Non-COVAX	recombinant replication defective chimpanzee adenovirus expressing the SARS-CoV-2 S surface glycoprotein	✓	✓	✓	In progress Core data Non-Covax. Covax data to be reviewed as EMA post approval change	Earliest by EMA End of Jan-Feb 2021 (non- Covax) Additional nodes in March/ April for Covax
5.	SK BIO 	AZD1222	MFDS KOREA	=	✓	✓	Tentative 18 and 29 Jan 2021 (CMC for SK Bio)	Core data (non-Covax) in progress	Earliest 2 <sup>nd</sup> half Feb 2021
6.	 Infectious Diseases	Ad26_COV2.S	EMA	recombinant, replication-incompetent adenovirus type 29 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	Rolling data to EMA: Dec, Feb, Apr (critical data), May ✓	Not yet started. Use abridged procedure relying on EMA	Earliest May – June 2021
7.	 / WIBP <sup>3</sup>	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	End of Dec 2020	In progress	Earliest March
8.		SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	13Jan2021 (under screening)		Earliest March
9.	 THE GAMALEYA NATIONAL CENTER	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted – under assessment	✓	22Jan2021 discussion on content and format		
10.	Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI				
11.		Ad5-nCoV		Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	Additional information requested	26Jan 2021			
12.		mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	Expected in Feb 2021				Estimated end of Feb 2021
13.	Serum Institute of India	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2	✓	08Jan 2021	13 Jan (Under screening)		Mid Feb 2021
14.	 / WIBP <sup>3</sup>		NMPA	No pre-submission meeting yet				Active Windows	
15.			EMA	No pre-submission meeting yet				Accéder aux paramètres	



**BIBLIOGRAPHIE  
ET WEBOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

- [1] E. Pilly et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa Plus, 2015.
- [2] « M. Bouskraoui guide\_marocain\_de\_vaccinologie. 2 éme édition.pdf ». Consulté le: mars 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/guide\\_marocain\\_de\\_vaccinologie.pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/guide_marocain_de_vaccinologie.pdf)
- [3] S. Plotkin, « History of vaccination », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 34, p. 12283-12287, août 2014, doi: 10.1073/pnas.1400472111.
- [4] N. Guérin, « Histoire de la vaccination: de l'empirisme aux vaccins recombinants », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 28, n° 1, p. 3-8, janv. 2007, doi: 10.1016/j.revmed.2006.09.024.
- [5] E. Canoui et O. Launay, « Histoire et principes de la vaccination », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 36, n° 1, p. 74-81, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.015.
- [6] « La variolisation, ancêtre de la vaccination - », *Destination Santé*, janv. 14, 2013. <https://destinationsante.com/la-variolisation-ancetre-de-la-vaccination.html> (consulté le mars 04, 2021).
- [7] « Jaime Ferran | Histoire des vaccins ». /multilanguage/content/jaime-ferran (consulté le mars 04, 2021).
- [8] « Paul Ehrlich | Histoire des vaccins ». /content/paul-ehrlich (consulté le mars 04, 2021).
- [9] « Timeline | History of Vaccines ». [https://www.historyofvaccines.org/timeline#EVT\\_100322](https://www.historyofvaccines.org/timeline#EVT_100322) (consulté le mars 04, 2021).
- [10] P. Rosenbaum, « Changements cellulaires et moléculaires précoces au site d'injection des vaccins: Caractérisation de la réponse innée et adaptative à l'injection d'un MVA recombinant », p. 240.
- [11] J. Cook-Moreau, M. Mehring, J. Buxeraud, et S. Juvin, « L'essentiel sur les vaccins », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 55, n° 559, p. 16-22, oct. 2016, doi: 10.1016/j.actpha.2016.07.005.
- [12] É. Larousse, « Définitions: vaccination - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vaccination/80863> (consulté le févr. 14, 2021).
- [13] « OMS | Vaccination », WHO. <http://www.who.int/topics/immunization/fr/> (consulté le févr. 14, 2021).

- [14] « Vaccination », Wikipédia. févr. 09, 2021. Consulté le: févr. 14, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccination&oldid=179750999>
- [15] « maladies évitables par la vaccination.pdf ».
- [16] F. Zepp, « Principles of Vaccination », in *Vaccine Design*, vol. 1403, S. Thomas, Éd. New York, NY: Springer New York, 2016, p. 57-84. doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7\_3.
- [17] N. Ajjan, F. Denis, M. Rey, et N. Guérin, *La vaccination: manuel pratique de tous les vaccins*. Masson, 2009.
- [18] L. E. Guimarães, B. Baker, C. Perricone, et Y. Shoenfeld, « Vaccines, adjuvants and autoimmunity », *Pharmacological Research*, vol. 100, p. 190-209, oct. 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
- [19] « Vaccins : Effets indésirables et réactions secondaires Distinguer le vrai du faux, Fiche inspirée de Infovac Suisse, et rédigée par Robert COHEN François Vie Le Sage.pdf ».
- [20] « manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables (OMS).pdf ».
- [21] « Comment les vaccins sont-ils développés ? » <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed> (consulté le févr. 21, 2021).
- [22] « OMS. La coqueluche. Programme élargi de vaccination.pdf ».
- [23] « Immunologie générale. Les bases immunologiques de la vaccination, programme élargi de vaccination (OMS) ». Consulté le: mars 13, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/60537/WHO\\_EPI\\_GEN\\_93.11\\_mod1\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/60537/WHO_EPI_GEN_93.11_mod1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [24] A. L. Cunningham et al., « Vaccine development: From concept to early clinical testing », *Vaccine*, vol. 34, n° 52, p. 6655-6664, déc. 2016, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.016.
- [25] A. Di Pasquale, S. Preiss, F. Tavares Da Silva, et N. Garçon, « Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond », *Vaccines (Basel)*, vol. 3, n° 2, p. 320-343, avr. 2015, doi: 10.3390/vaccines3020320.
- [26] « Programme National d'Immunisation. Aspects pratiques de la vaccination Manuel de formation. 2013 ».



- [27] V. Vetter, G. Denizer, L. R. Friedland, J. Krishnan, et M. Shapiro, « Understanding modern-day vaccines: what you need to know », *Annals of Medicine*, vol. 50, n° 2, p. 110-120, févr. 2018, doi: 10.1080/07853890.2017.1407035.
- [28] R. Strugnell, F. Zepp, A. Cunningham, et T. Tantawichien, « Vaccine antigens », *Perspectives in Vaccinology*, vol. 1, p. 61-88, août 2011, doi: 10.1016/j.pervac.2011.05.003.
- [29] R. Rappuoli, M. Pizza, G. Del Giudice, et E. Gregorio, « Vaccines, new opportunities for a new society », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 111, août 2014, doi: 10.1073/pnas.1402981111.
- [30] « Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015 », *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 90, n° 35, p. 433-458, août 2015.
- [31] T. G. Clark et D. Cassidy-Hanley, « Recombinant subunit vaccines: potentials and constraints », *Dev Biol (Basel)*, vol. 121, p. 153-163, 2005.
- [32] J. Hütter et B. Lepenies, « Carbohydrate-Based Vaccines: An Overview », *Methods Mol Biol*, vol. 1331, p. 1-10, 2015, doi: 10.1007/978-1-4939-2874-3\_1.
- [33] J. Poolman et R. Borrow, « Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines », *Expert Rev Vaccines*, vol. 10, n° 3, p. 307-322, mars 2011, doi: 10.1586/erv.11.8.
- [34] B. Bellier, « Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2009, n° 417, p. 69-77, déc. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70311-9.
- [35] D. C. Tang, M. DeVit, et S. A. Johnston, « Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response », *Nature*, vol. 356, n° 6365, p. 152-154, mars 1992, doi: 10.1038/356152a0.
- [36] « B.Bellier.all, DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies ».
- [37] R. Rappuoli et al., « Vaccinology in the post-COVID-19 era », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 118, n° 3, janv. 2021, doi: 10.1073/pnas.2020368118.
- [38] « vaccins-covid-19-questions-et-reponses-Texte écrit par par le Groupe Prévention-Vaccination de la SPILF-24dec2020.pdf ».
- [39] « Innovation efficacité sécurité. . . Qu'attend-on des vaccins en 2013.Journal de pédiatrie et de puériculture(2013) 26, 340-345.pdf ».

- [40] « Thèse de doctorat, DE LA FABRICATION D'UN VACCIN À MISE À DISPOSITION EN PHARMACIE, présentée par S.ESSAFI.2020.pdf ».
- [41] F. Denis, « LA SÉCURITÉ DES VACCINS ... DES ÉTUDES CLINIQUES AU SUIVI POST COMMERCIALISATION », p. 30.
- [42] B. Soubeyrand, « De la fabrication d'un vaccin à sa mise à disposition en pharmacie », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 35, n° 10, p. 1005-1019, déc. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2018.07.003.
- [43] « Fabrication, sécurité et contrôle qualité des vaccins ». <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control> (consulté le févr. 21, 2021).
- [44] E. Vidor, « 48 – Poliovirus Vaccine–Inactivated », 2018.
- [45] D. Speck, « [Specific aspects of vaccine manufacturing] », *Ann Pharm Fr*, vol. 67, n° 3, p. 213-218, mai 2009, doi: 10.1016/j.pharma.2009.02.008.
- [46] « fiche-5-vaccination-en-general-pour-les-professionnels-de-sante\_doc.pdf ».
- [47] « Ministère des Solidarités et de la Santé - », Ministère des Solidarités et de la Santé. <http://solidarites-sante.gouv.fr/> (consulté le mars 22, 2021).
- [48] « 2016 - Tétanos chez un enfant de 9ans. Rappel de l'importance de la vaccination dans la prévention des maladies infectieuses. Journal de pédiatrie et de puériculture.pdf ».
- [49] « Vaccines - 6th Edition ». <https://www.elsevier.com/books/vaccines/9781455700905> (consulté le mars 14, 2021).
- [50] O. Leo, A. Cunningham, et P. L. Stern, « Vaccine immunology », *Perspectives in Vaccinology*, vol. 1, n° 1, p. 25-59, août 2011, doi: 10.1016/j.pervac.2011.05.002.
- [51] K. Hoebe, E. Janssen, et B. Beutler, « The interface between innate and adaptive immunity », *Nat Immunol*, vol. 5, n° 10, p. 971-974, oct. 2004, doi: 10.1038/ni1004-971.
- [52] M. Moser et O. Leo, « Key concepts in immunology », *Vaccine*, vol. 28, p. C2-C13, août 2010, doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.022.
- [53] E. Masson, « Vaccinations », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1030566/vaccinations> (consulté le mars 14, 2021).
- [54] K. A. Smith, « Toward a molecular understanding of adaptive immunity: a chronology, part I », *Front. Immun.*, vol. 3, 2012, doi: 10.3389/fimmu.2012.00369.

- [55] K. A. Smith, « Toward a Molecular Understanding of Adaptive Immunity: A Chronology, Part III », *Front. Immunol.*, vol. 5, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00029.
- [56] H. Eibel, H. Kraus, H. Sic, A.-K. Kienzler, et M. Rizzi, « B cell Biology: An Overview », *Curr Allergy Asthma Rep*, vol. 14, n° 5, p. 434, mai 2014, doi: 10.1007/s11882-014-0434-8.
- [57] D. J. Gasper, M. M. Tejera, et M. Suresh, « CD4 T-Cell Memory Generation and Maintenance », *Crit Rev Immunol*, vol. 34, n° 2, p. 121-146, 2014, doi: 10.1615/CritRevImmunol.2014010373.
- [58] C. G. Vinuesa, S. G. Tangye, B. Moser, et C. R. Mackay, « Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity », *Nat Rev Immunol*, vol. 5, n° 11, p. 853-865, nov. 2005, doi: 10.1038/nri1714.
- [59] T. Takemori, T. Kaji, Y. Takahashi, M. Shimoda, et K. Rajewsky, « Generation of memory B cells inside and outside germinal centers: Highlights », *Eur. J. Immunol.*, vol. 44, n° 5, p. 1258-1264, mai 2014, doi: 10.1002/eji.201343716.
- [60] « Vaccines - 5th Edition ». <https://www.elsevier.com/books/vaccines/plotkin/978-1-4160-3611-1> (consulté le mars 14, 2021).
- [61] J.-C. Desenclos et H. De Valk, « Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 35, n° 2, p. 49-61, févr. 2005, doi: 10.1016/j.medmal.2004.09.005.
- [62] D. S. Stephens et al., « Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment », *Lancet*, vol. 365, n° 9462, p. 855-863, mars 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71043-6.
- [63] T. Leino, T. Takala, K. Auranen, P. H. Mäkelä, et A. K. Takala, « Indirect protection obtained by *Haemophilus influenzae* type b vaccination: analysis in a structured population model », *Epidemiol Infect*, vol. 132, n° 5, p. 959-966, oct. 2004, doi: 10.1017/s095026880400250x.
- [64] L. Cuzin et C. Delpierre, « Épidémiologie des maladies infectieuses », *EMC - Maladies Infectieuses*, vol. 2, n° 4, p. 157-162, déc. 2005, doi: 10.1016/j.emcmi.2005.10.001.
- [65] A. L. Reingold, « Infectious disease epidemiology in the 21st century: will it be eradicated or will it reemerge? », *Epidemiol Rev*, vol. 22, n° 1, p. 57-63, 2000, doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018024.
- [66] « maladies évitables par la vaccination et vaccins.pdf ».

- [67] P. Guillet, F. Chandre, et J. Mouchet, « L'utilisation des insecticides en santé publique : état et perspectives », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 27, p. 552-557, mai 1997, doi: 10.1016/S0399-077X(97)80117-5.
- [68] S. Baron, D. Lévy-Bruhl, et J. Drucker, « [Vaccinations. Immunologic and microbiologic principles, indications, contraindications, accidents, efficacy (schedule and compulsory aspects of vaccination excluded)] », *Rev Prat*, vol. 48, n° 5, p. 539-544, mars 1998.
- [69] « Vaccination and herd immunity to infectious diseases | Nature ». <https://www.nature.com/articles/318323a0> (consulté le mars 22, 2021).
- [70] A. R. Hinman, W. A. Orenstein, et E. A. Mortimer, « When, where, and how do immunizations fail? », *Ann Epidemiol*, vol. 2, n° 6, p. 805-812, nov. 1992, doi: 10.1016/1047-2797(92)90074-z.
- [71] N. Ajjan, F. Denis, M. Rey, et N. Guérin, *La vaccination: manuel pratique de tous les vaccins*. Masson, 2009.
- [72] « Vaccinations : bases immunologiques, indications, efficacité, complications (76) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble ». <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malinf/malinf/76/lecon76.html#T2>. (consulté le févr. 22, 2021).
- [73] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/14-tuberculose> (consulté le avr. 23, 2021).
- [74] N. Principi et S. Esposito, « The present and future of tuberculosis vaccinations », *Tuberculosis (Edinb)*, vol. 95, n° 1, p. 6-13, janv. 2015, doi: 10.1016/j.tube.2014.10.004.
- [75] World Health Organization, « BCG vaccine. WHO position paper », *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 79, n° 4, p. 27-38, janv. 2004.
- [76] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/42-vaccin-bcg-ssi> (consulté le avr. 24, 2021).
- [77] « la tuberculose. Programme élargi de vaccination (OMS).pdf ».
- [78] F. Mazet, « La vaccination, un enjeu collectif et individuel », p. 114.

- [79] P. G. Smith, « Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method », *Tubercle*, vol. 63, n° 1, p. 23-35, mars 1982, doi: 10.1016/S0041-3879(82)80006-8.
- [80] J. B. Milstien et J. J. Gibson, « Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety », *Bull World Health Organ*, vol. 68, n° 1, p. 93-108, 1990.
- [81] S. Sirinavin, T. Chotpitayasonondh, S. Suwanjutha, P. Sunakorn, et T. Chantarojanasiri, « Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 10, n° 5, p. 359-365, mai 1991, doi: 10.1097/00006454-199105000-00003.
- [82] N. M. Gandhi, A. Morales, et D. L. Lamm, « Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for genitourinary cancer », *BJU Int*, vol. 112, n° 3, p. 288-297, août 2013, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11754.x.
- [83] Chapitre.com, « Bactériologie, virologie - Bianchi, Vincent; El Anbassi, Sarra; Duployez, Nicolas ». <https://www.chapitre.com/BOOK/bianchi-vincent-el-anbassi-sarra-duployez-nicolas/bacteriologie-virologie,57646473.aspx> (consulté le avr. 24, 2021).
- [84] « maladies ciblées et vaccins.pdf ».
- [85] M. H. Chang et al., « Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group », *N Engl J Med*, vol. 336, n° 26, p. 1855-1859, juin 1997, doi: 10.1056/NEJM199706263362602.
- [86] « Groupe vaccination et prévention de la SPILF et Épaulard - 2015 - Vaccination les dangereux mensonges d'une pétiiti.pdf ».
- [87] « Guide\_des\_vaccinations\_edition\_2012. Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations.pdf ».
- [88] « Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable Diseases », p. 546.
- [89] « Coqueluche », Institut Pasteur, oct. 06, 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche> (consulté le avr. 24, 2021).
- [90] « Couverture vaccinale ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (consulté le avr. 30, 2021).
- [91] R. Houvila, « Agglutinins in Children Vaccinated With the DPT Vaccines Used in Finland, Serotypes of Bordetella Pertussis Strains Isolated During Whooping Cough

- Epidemics in 1976-1977, and Whooping Cough Attack Rates in Children in the Epidemic Areas », [eweb:39062](https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/792868), 1982. <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/792868> (consulté le avr. 30, 2021).
- [92] L. J. Baraff et al., « Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants », *Pediatrics*, vol. 73, n° 1, p. 37-42, janv. 1984.
- [93] M. Granström, G. Granström, A. Lindfors, et P. Askelöf, « Serologic Diagnosis of Whooping Cough by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Fimbrial Hemagglutinin as Antigen », *The Journal of infectious diseases*, vol. 146, p. 741-5, janv. 1983, doi: 10.1093/infdis/146.6.741.
- [94] P. E. Fine et J. A. Clarkson, « Distribution of immunity to pertussis in the population of England and Wales », *J Hyg (Lond)*, vol. 92, n° 1, p. 21-36, févr. 1984, doi: 10.1017/s0022172400063993.
- [95] D. Jenkinson, « Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study », *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 296, n° 6622, p. 612-614, févr. 1988, doi: 10.1136/bmj.296.6622.612.
- [96] M. Blennow, P. Olin, M. Granström, et R. H. Bernier, « Protective efficacy of a whole cell pertussis vaccine », *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 296, n° 6636, p. 1570-1572, juin 1988, doi: 10.1136/bmj.296.6636.1570.
- [97] J. D. Cherry, « “Pertussis Vaccine Encephalopathy”: It Is Time to Recognize It as the Myth That It Is », *JAMA*, vol. 263, n° 12, p. 1679-1680, mars 1990, doi: 10.1001/jama.1990.03440120101046.
- [98] « L’efficacité du DTC et des calendriers de vaccination antipoliomyélitique orale débutés de la naissance à l’âge de 12 semaines. » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536468/> (consulté le avr. 30, 2021).
- [99] « Diphtérie », Institut Pasteur, oct. 06, 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/node/763/draft> (consulté le avr. 24, 2021).
- [100] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/1-diphterie> (consulté le avr. 24, 2021).
- [101] C. M. C. Rodrigues et S. A. Plotkin, « Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives », *Front. Microbiol.*, vol. 11, p. 1526, juill. 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.

- [102] A. Baicus, « History of polio vaccination », *World journal of virology*, vol. 1, p. 108-14, août 2012, doi: 10.5501/wjv.v1.i4.108.
- [103] « Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016 », *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 91, n° 12, p. 145-168, mars 2016.
- [104] E. K, « Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of a WHO enquiry. », *Bull World Health Organ*, vol. 66, n° 6, p. 739-746, janv. 1988.
- [105] M. Doherty, P. Buchy, B. Standaert, C. Giaquinto, et D. Prado- Cohrs, « Vaccine impact: Benefits for human health », *Vaccine*, vol. 34, n° 52, p. 6707-6714, déc. 2016, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.025.
- [106] M. Jit, « The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis », *J Infect*, vol. 61, n° 2, p. 114-124, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jinf.2010.04.008.
- [107] K. L. O'Brien et al., « Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates », *Lancet*, vol. 374, n° 9693, p. 893-902, sept. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- [108] C. G. Whitney et al., « Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine », *N Engl J Med*, vol. 348, n° 18, p. 1737-1746, mai 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022823.
- [109] « Rhabdoviridae ». <http://www.microbes-edu.org/etudiant/rhabdoviridae.html> (consulté le avr. 26, 2021).
- [110] M. Bouskraoui, M. Bourrous, et M. Amine, « Prévalence des anticorps de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech », *Archives de Pédiatrie*, vol. 16, p. S132-S136, oct. 2009, doi: 10.1016/S0929-693X(09)75317-5.
- [111] « Chickenpox », *VaccinesToday*. <https://www.vaccinestoday.eu/diseases-vaccines/diseases/chickenpox/> (consulté le avr. 09, 2021).
- [112] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/33-zona> (consulté le avr. 26, 2021).
- [113] A. L. Cunningham et al., « Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older », *N Engl J Med*, vol. 375, n° 11, p. 1019-1032, sept. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
- [114] H. Lal et al., « Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults », *N Engl J Med*, vol. 372, n° 22, p. 2087-2096, mai 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501184.

- [115] « Seybold U. Impfungen: Was ist... Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1086–1089.pdf ».
- [116] N. Agmon-Levin, S. Kivity, et Y. Shoenfeld, « Influenza vaccine and autoimmunity », *Isr Med Assoc J*, vol. 11, n° 3, p. 183-185, mars 2009.
- [117] S. Echevarría-Zuno et al., « Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis », *Lancet*, vol. 374, n° 9707, p. 2072-2079, déc. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61638-X.
- [118] N. Agmon-Levin, S. Kivity, et Y. Shoenfeld, « Influenza vaccine and autoimmunity », *Isr Med Assoc J*, vol. 11, n° 3, p. 183-185, mars 2009.
- [119] « CH. BERTHOLOM, Efficacité vaccinale et nouveaux vaccins.pdf ».
- [120] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere> (consulté le avr. 26, 2021).
- [121] S.-Y. Kim, S. Sweet, D. Slichter, et S. J. Goldie, « Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries », *BMC Public Health*, vol. 10, n° 1, p. 253, mai 2010, doi: 10.1186/1471-2458-10-253.
- [122] M. Naghipour, T. Nakagomi, et O. Nakagomi, « Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries », *Vaccine*, vol. 26, n° 26, p. 3236-3241, juin 2008, doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.004.
- [123] S. M. Garland, C. M. Wheeler, S. Leodolter, M. Steben, M. T. Esser, et C. Sattler, « Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases », *n engl j med*, p. 16, 2007.
- [124] « Cervical cancer », VaccinesToday. <https://www.vaccinestoday.eu/diseases-vaccines/diseases/cervical-cancer/> (consulté le avr. 09, 2021).
- [125] OMS.« la rougeole».Programme élargi de vaccination.
- [126] D. W. Suringa, L. J. Bank, et A. B. Ackerman, « Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots », *N Engl J Med*, vol. 283, n° 21, p. 1139-1142, nov. 1970, doi: 10.1056/NEJM197011192832105.
- [127] « L'épidémiologie de la rougeole dans le monde en avril 2019 », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/23265-l-epidemiologie-de-la-rougeole-dans-le-monde-en-avril-2019.html> (consulté le avr. 26, 2021).



- [128] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole> (consulté le avr. 26, 2021).
- [129] F. L. Black et al., « Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination », *Bull World Health Organ*, vol. 62, n° 2, p. 315-319, 1984.
- [130] « Measles immunity in the first year after birth and the optimum age for vaccination in Kenyan children », *Bull World Health Organ*, vol. 55, n° 1, p. 21-31, 1977.
- [131] F. L. Ruben et al., « Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children », *Bull World Health Organ*, vol. 48, n° 2, p. 175-181, 1973.
- [132] H. Hull, P. J. Williams, et F. Oldfield, « MEASLES MORTALITY AND VACCINE EFFICACY IN RURAL WEST AFRICA », *The Lancet*, vol. 321, n° 8331, p. 972-975, avr. 1983, doi: 10.1016/S0140-6736(83)92091-3.
- [133] F. T. Cutts, P. G. Smith, S. Colombo, G. Mann, A. Ascherio, et A. C. Soares, « Field evaluation of measles vaccine efficacy in Mozambique », *Am J Epidemiol*, vol. 131, n° 2, p. 349-355, févr. 1990, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115504.
- [134] R. M. DAVIS, E. D. WHITMAN, W. A. ORENSTEIN, S. R. PREBLUD, L. E. MARKOWITZ, et A. R. HINMAN, « A PERSISTENT OUTBREAK OF MEASLES DESPITE APPROPRIATE PREVENTION AND CONTROL MEASURES », *American Journal of Epidemiology*, vol. 126, n° 3, p. 438-449, sept. 1987, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114675.
- [135] B. D. Bytchenko et S. Dittmann, « Elimination of diseases from Europe through use of vaccines », *Dev Biol Stand*, vol. 65, p. 3-11, 1986.
- [136] « Oreillons | ameli.fr | Assuré ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/oreillons> (consulté le avr. 26, 2021).
- [137] « Mumps », VaccinesToday. <https://www.vaccinestoday.eu/diseases-vaccines/diseases/mumps/> (consulté le avr. 19, 2021).
- [138] « Rubella », VaccinesToday. <https://www.vaccinestoday.eu/diseases-vaccines/diseases/rubella/> (consulté le avr. 19, 2021).
- [139] S. Bloom et al., « Congenital rubella syndrome burden in Morocco: a rapid retrospective assessment », *Lancet*, vol. 365, n° 9454, p. 135-141, janv. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17703-4.

- [140] « Cholera », VaccinesToday. <https://www.vaccinestoday.eu/diseases-vaccines/diseases/cholera/> (consulté le avr. 19, 2021).
- [141] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/5-dukoral> (consulté le avr. 26, 2021).
- [142] P. Massip, « VACCINATIONS : BASES IMMUNOLOGIQUES, INDICATIONS, EFFICACITE, COMPLICATIONS. », p. 14.
- [143] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/28-encephalite-japonaise> (consulté le avr. 26, 2021).
- [144] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/17-fievre-jaune104> (consulté le avr. 30, 2021).
- [145] « Fièvre jaune », Institut Pasteur, oct. 06, 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/node/793/draft> (consulté le avr. 30, 2021).
- [146] « Principaux repères sur la fièvre jaune ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever> (consulté le avr. 30, 2021).
- [147] « La leptospirose, qu'est-ce que c'est ? » <https://www.europe1.fr/emissions/La-question-sante/la-leptospirose-quest-ce-que-cest-2511475> (consulté le avr. 26, 2021).
- [148] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/34-leptospirose> (consulté le avr. 26, 2021).
- [149] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/18-typhoide> (consulté le avr. 26, 2021).
- [150] W. J. Wiersinga et H. C. Prescott, « What Is COVID-19? », JAMA, vol. 324, n° 8, p. 816, août 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12984.
- [151] D. M. Morens et al., « The Origin of COVID-19 and Why It Matters », Am J Trop Med Hyg, vol. 103, n° 3, p. 955-959, sept. 2020, doi: 10.4269/ajtmh.20-0849.

- [152] Y.-C. Liu, R.-L. Kuo, et S.-R. Shih, « COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history », *Biomed J*, vol. 43, n° 4, p. 328-333, août 2020, doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- [153] « COVID-19 ». <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (consulté le avr. 19, 2021).
- [154] D. E. Speiser et M. F. Bachmann, « COVID-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity », *Vaccines (Basel)*, vol. 8, n° 3, juill. 2020, doi: 10.3390/vaccines8030404.
- [155] P. M. Folegatti et al., « Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 396, n° 10249, p. 467-478, août 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- [156] D. Y. Logunov et al., « Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia », *Lancet*, vol. 396, n° 10255, p. 887-897, sept. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- [157] L. Coughlan, « Factors Which Contribute to the Immunogenicity of Non-replicating Adenoviral Vectored Vaccines », *Front Immunol*, vol. 11, p. 909, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00909.
- [158] « Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec », p. 18.
- [159] A. Wilder-Smith et al., « The public health value of vaccines beyond efficacy: methods, measures and outcomes », *BMC Med*, vol. 15, n° 1, p. 138, juill. 2017, doi: 10.1186/s12916-017-0911-8.
- [160] J. Ehreth, « The value of vaccination: a global perspective », *Vaccine*, vol. 21, n° 27-30, p. 4105-4117, oct. 2003, doi: 10.1016/s0264-410x(03)00377-3.
- [161] F. Zhou et al., « Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009 », *Pediatrics*, vol. 133, mars 2014, doi: 10.1542/peds.2013-0698.
- [162] S. W. Roush, « Historical Comparisons of Morbidity and Mortality for Vaccine-Preventable Diseases in the United States », *JAMA*, vol. 298, n° 18, p. 2155, nov. 2007, doi: 10.1001/jama.298.18.2155.
- [163] « Immunization coverage ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (consulté le mars 28, 2021).

- [164] « WHO | Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide », WHO. <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/> (consulté le mars 28, 2021).
- [165] « (PDF) The intangible benefits of vaccination – What is the true economic value of vaccination? » [https://www.researchgate.net/publication/282414715\\_The\\_intangible\\_benefits\\_of\\_vaccination\\_-\\_What\\_is\\_the\\_true\\_economic\\_value\\_of\\_vaccination](https://www.researchgate.net/publication/282414715_The_intangible_benefits_of_vaccination_-_What_is_the_true_economic_value_of_vaccination) (consulté le mars 28, 2021).
- [166] E. Jenner et London School of Hygiene and Tropical Medicine, *An inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox*. London : Printed for the author, by Sampson Low ... and sold by Law ... and Murray and Highley, 1798. Consulté le: mars 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://archive.org/details/b24759247>
- [167] M. A. Strassburg, « The global eradication of smallpox », *Am J Infect Control*, vol. 10, n° 2, p. 53-59, mai 1982, doi: 10.1016/0196-6553(82)90003-7.
- [168] P. Roeder, J. Mariner, et R. Kock, « Rinderpest: The veterinary perspective on eradication », *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, vol. 368, p. 20120139, août 2013, doi: 10.1098/rstb.2012.0139.
- [169] D. Morens, E. Holmes, S. Davis, et J. Taubenberger, « Global Rinderpest Eradication: Lessons Learned and Why Humans Should Celebrate Too », *The Journal of infectious diseases*, vol. 204, p. 502-5, juin 2011, doi: 10.1093/infdis/jir327.
- [170] G. Lien et D. L. Heymann, « The Problems with Polio: Toward Eradication », *Infect Dis Ther*, vol. 2, n° 2, p. 167-174, déc. 2013, doi: 10.1007/s40121-013-0014-6.
- [171] « 72-WHA-DG-report.pdf ». Consulté le: mars 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/72-WHA-DG-report.pdf>
- [172] « GPEI-This Week ». <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/> (consulté le avr. 19, 2021).
- [173] A. T. Curns, C. A. Steiner, M. Barrett, K. Hunter, E. Wilson, et U. D. Parashar, « Reduction in Acute Gastroenteritis Hospitalizations among US Children After Introduction of Rotavirus Vaccine: Analysis of Hospital Discharge Data from 18 US States », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, n° 11, p. 1617-1624, juin 2010, doi: 10.1086/652403.

- [174] M. Paulke-Korinek et al., « Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria », *Vaccine*, vol. 29, n° 15, p. 2791-2796, mars 2011, doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
- [175] P. E. Fine et U. K. Griffiths, « Global poliomyelitis eradication: status and implications », *Lancet*, vol. 369, n° 9570, p. 1321-1322, avr. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60533-9.
- [176] « 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/jid/article/195/7/1018/800918> (consulté le avr. 19, 2021).
- [177] L. Manzoli, F. Schioppa, A. Boccia, et P. Villari, « The Efficacy of Influenza Vaccine for Healthy Children: A Meta-Analysis Evaluating Potential Sources of Variation in Efficacy Estimates Including Study Quality », *The Pediatric infectious disease journal*, vol. 26, p. 97-106, févr. 2007, doi: 10.1097/01.inf.0000253053.01151.bd.
- [178] A. K. Regan et al., « Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 62, n° 10, p. 1221-1227, mai 2016, doi: 10.1093/cid/ciw082.
- [179] M. C. Nunes et al., « Efficacy of Maternal Influenza Vaccination Against All-Cause Lower Respiratory Tract Infection Hospitalizations in Young Infants: Results From a Randomized Controlled Trial », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 65, n° 7, p. 1066-1071, oct. 2017, doi: 10.1093/cid/cix497.
- [180] L. Simonsen, R. J. Taylor, Y. Young-Xu, M. Haber, L. May, et K. P. Klugman, « Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States », *mBio*, vol. 2, n° 1, p. e00309-00310, janv. 2011, doi: 10.1128/mBio.00309-10.
- [181] A. Domínguez et al., « Benefit of conjugate pneumococcal vaccination in preventing influenza hospitalization in children: a case-control study », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 32, n° 4, p. 330-334, avr. 2013, doi: 10.1097/INF.0b013e318280a34b.
- [182] « Risk factors associated with hospitalisation for influenza-associated severe acute respiratory illness in South Africa: A case-population study. » <https://reference.medscape.com/medline/abstract/27720448> (consulté le avr. 23, 2021).
- [183] S. A. Madhi, K. P. Klugman, et Vaccine Trialist Group, « A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia », *Nat Med*, vol. 10, n° 8, p. 811-813, août 2004, doi: 10.1038/nm1077.

- [184] P. Aaby, A. Bhuiya, L. Nahar, K. Knudsen, A. de Francisco, et M. Strong, « The survival benefit of measles immunization may not be explained entirely by the prevention of measles disease: a community study from rural Bangladesh », *International Journal of Epidemiology*, vol. 32, n° 1, p. 106-115.
- [185] W. J. Moss, « Measles », *The Lancet*, vol. 390, n° 10111, p. 2490-2502, déc. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0.
- [186] M. J. Mina, C. J. E. Metcalf, R. L. de Swart, A. D. M. E. Osterhaus, et B. T. Grenfell, « Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality », *Science*, vol. 348, n° 6235, p. 694-699, mai 2015, doi: 10.1126/science.aaa3662.
- [187] I. Gentile et G. Borgia, « Vertical transmission of hepatitis B virus: Challenges and solutions », *International journal of women's health*, vol. 6, p. 605-11, juin 2014, doi: 10.2147/IJWH.S51138.
- [188] Y. Poovorawan et al., « Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region », *JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS*, vol. 18, n° 5, Art. n° 5, 2011.
- [189] J. Ferlay et al., « Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 », *Int J Cancer*, vol. 136, n° 5, p. E359-386, mars 2015, doi: 10.1002/ijc.29210.
- [190] X. Wang, X. Huang, et Y. Zhang, « Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer », *Frontiers in Microbiology*, vol. 9, nov. 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.02896.
- [191] « Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2017/18 », p. 10.
- [192] « Dix ans après le début du programme de vaccination contre le VPH - quel impact a-t-il? - Questions de santé publique ». <https://publichealthmatters.blog.gov.uk/2018/06/18/ten-years-on-since-the-start-of-the-hpv-vaccine-programme-what-impact-is-it-having/> (consulté le avr. 23, 2021).
- [193] T. Palmer et al., « Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study », *BMJ*, vol. 365, p. 11161, avr. 2019, doi: 10.1136/bmj.11161.
- [194] P. Soergel, L. Makowski, C. Schippert, I. Staboulidou, U. Hille, et P. Hillemanns, « The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity », *Hum Vaccin Immunother*, vol. 8, n° 2, p. 243-251, févr. 2012, doi: 10.4161/hv.18519.

- [195] L. Brinkac, A. Voorhies, A. Gomez, et K. E. Nelson, « The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome », *MICROB.ECOL.*, vol. 74, n° 4, p. 1001-1008, nov. 2017, doi: 10.1007/s00248-017-0985-z.
- [196] H. Nieminen et al., « Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine among girls, boys, preterm and low-birth-weight infants – Results from a randomized, double-blind vaccine trial », *Vaccine*, vol. 37, mai 2019, doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.033.
- [197] M. H. Kyaw et al., « Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* », *N Engl J Med*, vol. 354, n° 14, p. 1455-1463, avr. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa051642.
- [198] « WHO Pertussis », WHO.  
[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/) (consulté le juin 04, 2021).
- [199] « Counting the impact of vaccines ». <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/counting-the-impact-of-vaccines> (consulté le juin 05, 2021).
- [200] « WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ». <https://covid19.who.int> (consulté le juin 05, 2021).



## 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.





## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعتزف 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 والترفيع.
- 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.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 67

سنة: 2021

## التطعيم ودوره في الوقاية من الأمراض المعدية

### أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف  
الآنسة: الدرقاوي خديجة  
المزداة في 25 غشت 1995 بابن جرير

### لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المناعة، عدوى، الوقاية، التطعيم، اللقاحات

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: مريامة الشاذلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة