

50 QUESTIONS SUR LES VACCINS

Contacts Presse Leem :

Stéphanie Bou-Fleurot - Tél : 01 45 03 88 38 - 06 60 46 23 08 - sfleurot@leem.org

Virginie Pautre - Tél : 01 45 03 88 87 - vpautre@leem.org

Les vaccins, le bouclier de l'avenir ?

Sommaire

- A-** *Les vaccins représentent la meilleure façon de se prémunir contre des maladies potentiellement dangereuses : poliomyélite, coqueluche, rougeole, tuberculose, méningites... En simulant l'infection et en préparant ainsi notre système immunitaire à se défendre contre ces attaques, le vaccin permet en effet de nous constituer une « cuirasse » contre l'agent infectieux envahisseur.*

- B-** *Aujourd'hui, la vaccination est capable de prévenir 28 maladies infectieuses, dont la grippe, et dans les années à venir, seront mis au point des vaccins contre l'herpès, la dengue et certaines maladies nosocomiales...*

- C-** *Dans la lignée des grands pionniers de la biologie moderne, les vaccins, préventifs ou thérapeutiques, sont ainsi, l'un des domaines les plus innovants de la recherche médicale, associant techniques de fabrication ultra sophistiquées mais aussi normes de sécurité ultra contraignantes.*

- D-** *Et, pourtant, les pays développés et la France en particulier ne parviennent pas à une couverture vaccinale suffisante de leur population. Face à ce constat et devant la montée des maladies infectieuses et des risques épidémiques et pandémiques, comment nous organiser, nous préparer ?*

A- Les vaccins représentent la meilleure façon de se prémunir contre des maladies potentiellement dangereuses : poliomyélite, coqueluche, rougeole, tuberculose, méningites...

En simulant l'infection et en préparant ainsi notre système immunitaire à se défendre contre ces attaques, le vaccin permet en effet de nous constituer une « cuirasse » contre l'agent infectieux envahisseur.

Il y a plus de 2000 ans que l'homme a observé qu'une résistance à un microbe peut se développer après un contact naturel avec ce microbe. En 430 avant JC, l'historien grec Thucydide décrit, dans son récit « Histoire de la guerre du Péloponnèse », une épidémie de peste à Athènes avec des cas de personnes guéries et devenues « résistantes » : elles pouvaient soigner les malades sans crainte de contracter à nouveau la maladie. Il était donc possible de se protéger, de s'immuniser contre la maladie.

Qui sont ces microbes ?

1. **Les bactéries** sont de petits organismes formés d'une seule cellule. Ce sont les êtres vivants les plus nombreux sur notre planète. Seules 3 % des bactéries sont dangereuses (pathogènes) pour l'homme.

2. **Les virus** sont les plus petits des agents infectieux ; Ils sont uniquement visibles au microscope électronique. Les virus ne peuvent vivre qu'à l'intérieur d'une cellule, seul moyen pour y intégrer leur matériel génétique et s'y multiplier.

On pense qu'il existe des virus spécifiques à tous les organismes vivants. Le nombre de ceux qui sont spécifiques à l'homme s'élève à quelques centaines.

3. **Les parasites** sont des êtres vivants microscopiques qui peuvent pénétrer dans l'organisme, mais qui ne sont ni des virus ni des bactéries, comme les protozoaires ou les champignons. Des maladies telles que le paludisme ou la leishmaniose sont causées par des protozoaires.

Le principe de la vaccination est d'obtenir cette immunité sans avoir la maladie.

On obtient ce résultat en introduisant dans l'organisme, l'agent infectieux (ou une partie de cet agent) responsable de la maladie dont on veut se protéger, mais débarrassé de sa virulence.

C'est à partir de cet agent infectieux rendu inoffensif que sont fabriqués les vaccins, qui ne comportent plus alors que le signalement du microbe dangereux qui fera réagir notre système de défense immunitaire.

Un bref retour en arrière

Tout a commencé à la fin du XVIII^{ème} siècle lorsqu'on s'aperçut que des fermiers en contact avec des bovins atteints de la « vaccine » (la variole de la vache) et qui avaient contracté la maladie, n'attrapaient jamais la « variole humaine ».

Comme si la vaccine, bénigne, aussi bien pour les animaux que pour les humains, protégeait contre cette maladie beaucoup plus grave et hautement contagieuse qui, à cette époque, pouvait, en cas d'épidémies tuer des dizaines de milliers de personnes.

C'est alors qu'un médecin de campagne anglais, **Edward Jenner**, eut l'idée en 1796 de s'inspirer de cette simple observation et de prélever un peu de pus dans la pustule d'une paysanne atteinte de vaccine et décida de l'inoculer à un enfant de 8 ans : James Phipps. Ce dernier ne s'en trouva que très légèrement affecté.

Quelques mois plus tard, Jenner inocula volontairement la variole humaine au jeune garçon ! Et celui-ci, comme l'avait prévu le médecin, ne contracta pas la maladie. Après plusieurs expériences semblables Jenner fit connaître ses résultats à la communauté scientifique en 1798.

Deux ans plus tard, les équipages de la flotte anglaise bénéficièrent des premiers vaccins contre la variole.

Mais il fallut attendre encore une centaine d'années et les expériences de Louis Pasteur pour que l'on utilise vraiment la vaccination.

Louis Pasteur s'intéressait alors au « choléra de la poule ». Il avait réussi à isoler le microbe qui était à l'origine de la maladie et à le cultiver. Lorsqu'il injectait sous la peau d'une poule une très petite quantité de ces préparations, l'animal mourrait en quelques heures. Un jour, alors qu'il voulut recommencer son expérience, il utilisa une vieille culture oubliée à l'air libre durant toute une semaine. Et il s'aperçut, à sa grande surprise, que ces poules ne tombèrent que légèrement malades pour se rétablir ensuite.

Puis, Pasteur inocula d'autres cultures qui tuèrent toutes les poules inoculées sauf celles qui s'étaient déjà remises de l'injection des vieilles préparations oubliées. Pasteur comprit alors que les poules infectées par des cultures de microbes « atténués » développaient des défenses qui leur permettaient de lutter contre ces mêmes microbes lorsqu'ils étaient encore en pleine possession de leur virulence.

Il baptisa son procédé « vaccination » en hommage aux découvertes de Jenner. Il chercha ensuite à l'appliquer à des maladies animales comme celles que l'on appelait alors « le rouget du porc » ou « le charbon des ovins » et à la rage.

En 1885 il essaya son traitement sur un jeune garçon de neuf ans du nom de Joseph Meister. Mordu par un chien enragé, l'enfant était condamné. Pasteur, décida de lui inoculer l'agent infectieux « atténué » espérant stimuler son immunité avant que le temps d'incubation ne se termine, ce qui arriva.

Pour qu'une infection survienne, l'agent infectieux doit pénétrer dans l'organisme par une porte d'entrée spécifique et ceci en concentration suffisante.

1. Comment l'organisme humain est-il infecté ?

La transmission peut s'effectuer principalement :

➤ **Par contact**

Il permet à l'agent infectieux de pénétrer dans l'organisme par une porte d'entrée spécifique. Selon le micro-organisme, il s'agit d'un contact avec :

- les muqueuses ORL et/ou oculaire (rubéole...),
- la muqueuse digestive (hépatite A, fièvre typhoïde...),
- une plaie, blessure cutanée (leptospirose, charbon, rage...),
- une peau saine (gale...),
- les muqueuses sexuelles (VIH, VHB...).

➤ **Par gouttelettes**

L'agent infectieux se trouve dans la salive ou les voies aériennes supérieures du patient réservoir. Des gouttelettes de grande taille ($> 5 \mu\text{m}$) sont générées lors de la toux, de la parole... Elles sont projetées à de courtes distances (< 1 mètre) et sédimentent rapidement. Elles peuvent se déposer sur les conjonctives, la muqueuse nasale et la bouche de l'hôte. Ce mode de transmission concerne les agents infectieux présents dans la sphère ORL (virus de la grippe, méningocoque, streptocoque A, pneumocoque, diphtérie...).

➤ **Par aérosols**

La transmission par aérosols implique des particules de moins de $5 \mu\text{m}$: ce sont des gouttelettes asséchées ou des poussières contenant des micro-organismes. Ces particules peuvent être véhiculées par les flux d'air sur de longues distances (plusieurs dizaines de mètres), et être inhalées. Ce mode de transmission concerne notamment les agents infectieux de la tuberculose, la varicelle, la rougeole, la variole, le charbon.

➤ **Par vecteur**

Elle implique un vecteur vivant (moustique, tique...), réservoir intermédiaire du micro-organisme indispensable à la transmission de la maladie (paludisme, maladie de Lyme...).

2. Comment réagit l'organisme ?

A l'entrée d'un agent infectieux dans l'organisme, se mettent en jeu plusieurs vagues de défense qui diffèrent par leur spécificité, leur rapidité et leur durée. Les **défenses innées** s'expriment en premier. Si l'agent infectieux n'est pas totalement éliminé par cette première ligne de défense, la seconde vague est déclenchée : interviennent les **défenses acquises**, qui coopèrent alors avec les réactions de défenses innées pour venir à bout de l'envahisseur.

L'organisme en ordre de marche contre l'envahisseur

Phase 1 : la première réponse de l'organisme à l'entrée d'un agent infectieux est toujours non spécifique, c'est-à-dire que cette réponse se déroule toujours de la même manière quel que soit l'agent infectieux. L'envahisseur se voit d'abord opposer les barrières naturelles de l'organisme (peau, muqueuses) ainsi que ses barrières chimiques (protéines enzymatiques du foie, lysozyme, interférons).

Phase 2 : si l'agent infectieux parvient à franchir les premières barrières naturelles, il doit alors affronter une deuxième vague de défenses innées toujours non spécifiques : les défenses inflammatoires, constituées par successivement une dilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, un recrutement de certains globules blancs (les phagocytes : globules neutrophiles puis macrophages) destructeurs d'agents infectieux et la mise en jeu d'autres cellules de la défense innée (cellules NK : Natural Killer).

Phase 3 : si l'infection n'est toujours pas jugulée après la réponse inflammatoire, une réponse adaptée à l'agent infectieux, apparaît : ce sont les défenses acquises ou « réponses immunitaires », qui ne peuvent être amorcées que par certains facteurs des réponses innées. Après l'intervention des globules blancs neutrophiles, les macrophages continuent à ingérer les agents infectieux et à évacuer leurs antigènes susceptibles de déclencher une réponse immunitaire spécifique. Les macrophages sont ainsi capables d'induire la multiplication des lymphocytes T, acteurs de la réponse immunitaire.

Contrairement aux réponses innées, les réponses acquises sont :

- spécifiques : elles sont en effet capables de se mobiliser contre les substances étrangères (antigènes) produites par un agent infectieux déterminé et à même de déclencher une réponse immunitaire visant à les éliminer.
- douées de mémoire : elles se souviennent d'un premier contact avec l'antigène. En cas de nouvelle exposition, les réponses immunitaires sont alors plus fortes et plus rapides. **C'est cette caractéristique et la réaction en découlant qui sont exploitées pour protéger l'individu par la vaccination.**

3. Comment le système immunitaire fonctionne-t-il ?

Le système immunitaire possède des millions de récepteurs différents pour les antigènes. Ces récepteurs sont localisés à la surface de millions de cellules : les lymphocytes, répartis en deux grandes populations **les lymphocytes B** et **les lymphocytes T**.

Les lymphocytes B activés par un antigène se multiplient et se transforment en cellules sécrétrices d'anticorps, chargés de détruire l'agent infectieux.

Les lymphocytes T activés se multiplient et se transforment en cellules fonctionnelles, notamment les lymphocytes Th CD4 +, qui aident d'autres cellules (macrophages, lymphocytes B, ou lymphocytes cytotoxiques) à optimiser leur efficacité et les lymphocytes Tc CD8+ (cytotoxiques), qui détruisent les cellules porteuses d'antigènes.

4. Comment le fonctionnement du système immunitaire a-t-il inspiré le principe même de la vaccination ?

Quand un antigène est introduit une première fois dans le système immunitaire, il se lie aux lymphocytes porteurs de récepteurs spécifiques pour cet antigène. Ces lymphocytes se multiplient et se différencient en :

- **Lymphocytes actifs** (la plus grande partie) pour produire des anticorps ou activer des lymphocytes cytotoxiques.
- **Lymphocytes mémoire**. Ce sont des lymphocytes B et T qui possèdent une longue durée de vie (jusqu'à plusieurs années). Lors d'une seconde exposition à l'antigène, l'organisme dispose alors d'un plus grand nombre de lymphocytes ayant le récepteur spécifique de cet antigène. La réponse immunitaire sera donc plus rapide et plus forte (les anticorps produits par les lymphocytes B mémoire auront plus d'affinité avec l'antigène comparé aux anticorps produits par les lymphocytes B n'ayant jamais rencontré l'antigène).

Cette mémoire est spécifique d'un antigène. La réponse immunitaire secondaire, c'est-à-dire celle mettant en jeu les lymphocytes mémoire ne peut exister que dans la mesure où un premier contact a déjà eu lieu.

La vaccination constitue le premier contact avec l'antigène. Le second contact déclenché par l'entrée de l'agent infectieux chez un individu vacciné assure une réponse immunitaire secondaire, c'est-à-dire plus rapide et plus forte et capable de le protéger contre l'infection.

En injectant un vaccin, qui est un agent infectieux (ou une partie de l'agent) rendu inoffensif, notre organisme apprend à le reconnaître et se prépare à s'en défendre. Le microbe inoffensif ne peut pas proliférer mais en revanche le système immunitaire garde en mémoire son portrait robot. Parfois, il faut l'aider à ne pas l'oublier. C'est pour cela que l'on fait des rappels.

5. Comment les vaccins sont-ils fabriqués ?

Les vaccins vivants atténués sont fabriqués à partir d'agents infectieux vivants atténués par des cultures prolongées. Ils induisent une immunité de longue durée. Cette méthode est utilisée pour la fabrication des vaccins contre la rougeole, la fièvre jaune, la tuberculose, et pour fabriquer le vaccin « buvable » contre la poliomyélite.

Les vaccins tués sont fabriqués à partir de virus ou de bactéries tués, soit par exposition à la chaleur, soit par des produits chimiques. Ils induisent une immunité de plus courte durée. Cette méthode est utilisée pour la fabrication de vaccins, notamment contre l'hépatite A ou comme celui de la poliomyélite injectable.

Les vaccins sous-unitaires sont fabriqués à partir de molécules provenant de l'agent infectieux incapables à elles seules de provoquer la maladie mais suffisantes pour activer les mécanismes du système de défense immunitaire de l'organisme. Cette méthode est utilisée pour la fabrication de vaccins notamment contre le tétanos, la diphtérie, et l'hépatite B.

Les vaccins à ADN sont un nouveau type de vaccin : il ne s'agit plus d'injecter une protéine vaccinale à un individu mais de lui injecter le gène (c'est-à-dire de l'ADN) codant pour cette protéine vaccinale.

6. Pourquoi est-ce si difficile de mettre au point certains vaccins ?

- Les agents infectieux sont très nombreux et très différents les uns des autres, mais ils sont surtout très variables. Ils changent de structure, ils mutent. Comme un vaccin consiste à faire en sorte que l'organisme apprenne à reconnaître l'intrus pour s'en défendre, si celui-ci ne se présente pas de la même façon, l'organisme ne le reconnaît pas et donc ne réagit pas.
- Les agents infectieux peuvent en effet développer des stratégies d'échappement afin d'éviter d'être reconnus par le système immunitaire. Ainsi, certains d'entre eux sont capables de faire varier leurs antigènes de surface : les cas connus sont ceux du virus de la grippe, du VIH, de la maladie du sommeil.

7. Peut-on rendre un vaccin plus puissant ?

On peut rendre un vaccin plus « puissant », c'est à dire plus immunogène en lui ajoutant un adjuvant de l'immunité. Il s'agit de substances qui augmentent quantitativement la réponse immunitaire à un vaccin. Aujourd'hui, le sel d'alumine est utilisé pour renforcer la réponse anticorps à un vaccin.

B- Aujourd'hui, la vaccination est capable de prévenir 28 maladies infectieuses, dont la grippe, et dans les années à venir, seront mis au point des vaccins contre l'herpès, la dengue et certaines maladies nosocomiales...

La puissance de la vaccination s'est révélée suffisante pour faire reculer significativement l'incidence des maladies infectieuses (tétanos, rougeole...) voire les éradiquer (variole). Selon une estimation de l'OMS, 3 millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde par la vaccination. A l'exception de la fourniture d'eau potable, on peut dire qu'aucun progrès n'a eu une incidence aussi forte sur la réduction de la mortalité causée par les maladies infectieuses.

8. Quels sont les vaccins disponibles aujourd'hui ?

56 vaccins ou conjugaisons de vaccins sont aujourd'hui à la disposition de la population française. C'est le résultat de 200 ans de recherche.

200 ans de recherche

1796 - Variole (Edward Jenner)

1879 - Choléra

1882 - Rage (Louis Pasteur)

1890 - Tétanos et diphtérie

1897 - Peste

1926 - Coqueluche

1927 - Tuberculose

1932 - Fièvre jaune

1945 - Grippe

1952 - Poliomyélite

1964 - Rougeole

1967 - Oreillons

1970 - Rubéole

1974 - Varicelle

1978 - Méningite

1981 - Hépatite B

1985 - Méningite bactérienne
(*Haemophilus influenzae type B*)

1992 - Hépatite A

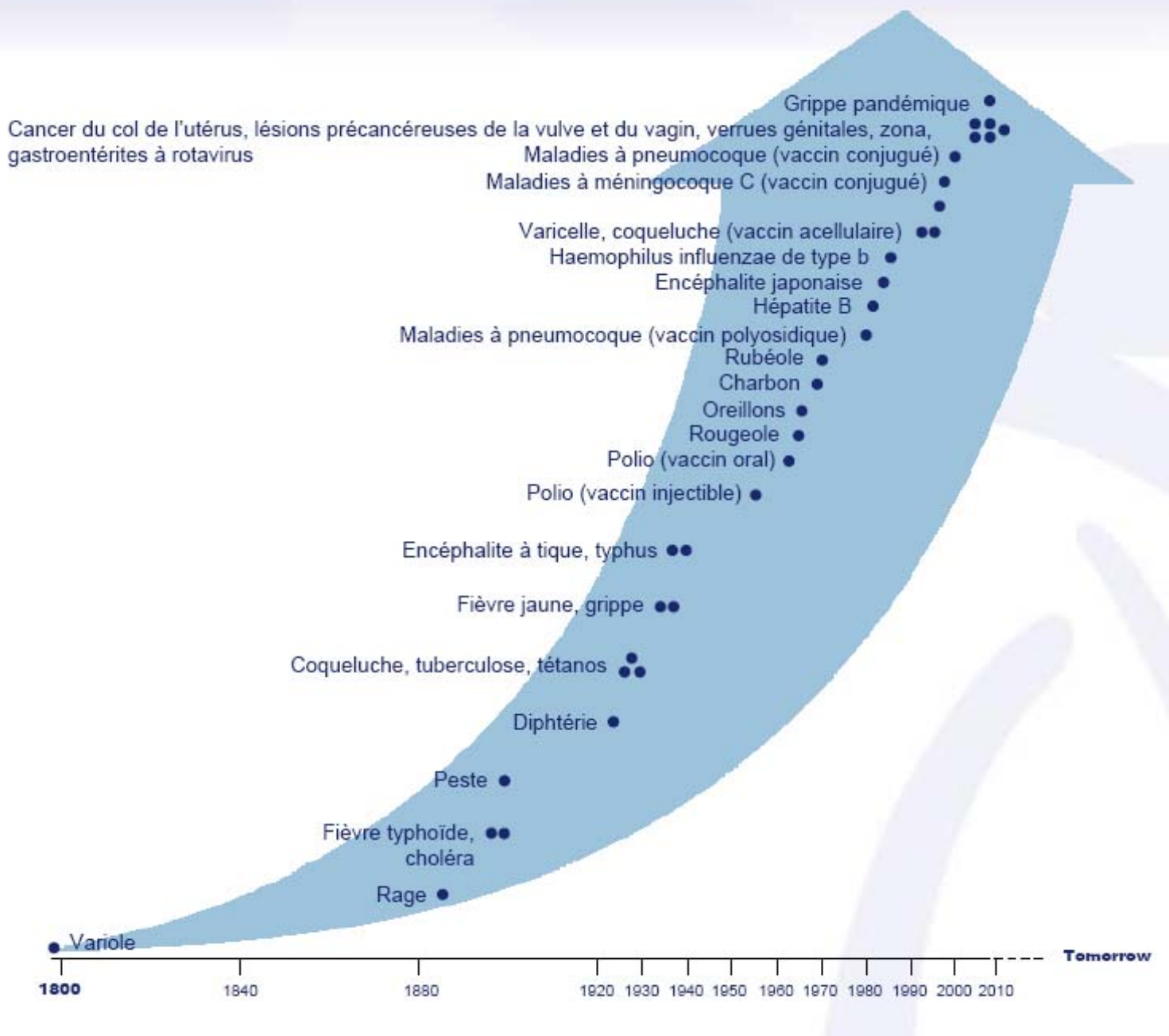
1998 - Maladie de Lyme

1999 - Méningite à méningocoque C

2000 - Infections à pneumocoques

2004 - Cancer du col de l'utérus

Les vaccins protègent contre de plus en plus de pathologies. Nous rentrons dans un nouvel âge de la prévention



Source : EVM. Association européenne des producteurs de vaccins. Kit de Communication 2009.

9. Quels sont les vaccins en développement?

Près de 200 vaccins sont actuellement en cours de développement.

Liste des vaccins en cours de développement

Vaccins antibactériens

- Gonocoque
- Helicobacter pylori
- Méningocoque B
- Streptocoque B
- Lèpre
- Staphylocoque doré
- Shigellose
- Carie dentaire
- Syphilis
- Chlamydioses
- Rickettsioses

Vaccins antiviraux

- Infection à HIV
- Cytomégalovirus
- Hépatite C
- Dengue
- Herpès
- Ebola

Vaccins antiparasitaires

- Paludisme
- Leishmaniose
- Maladie de Chagas
- Maladie du sommeil

Vaccins antifongiques

- Candidose
- Histoplasmoses

Vaccins contre les maladies dégénératives

- Sclérose en plaques
- Maladies d'Alzheimer

Vaccins contre le cancer

- Cancer du sein
- Mélanome

Autres vaccins

- Nicotine
- Cocaïne

10. Contre quoi se vaccine-t-on en France ?

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui a créé le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) précise que « *la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du HCSP* ».

Le Comité Technique des Vaccinations (CTV) qui regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, santé publique, médecine générale, économie de la santé, sociologie...), comité technique permanent dépendant d'une des commissions spécialisées du HCSP, élabore une proposition de **calendrier vaccinal** qui est ensuite validée par le Haut Conseil de la Santé Publique.

Le calendrier vaccinal, qui fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, résume les recommandations vaccinales « générales ». Il existe en outre des recommandations vaccinales « particulières » propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles. Ces recommandations sont révisées chaque année.

Les recommandations des experts tiennent compte des orientations générales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en matière d'élimination de certaines maladies, notamment des objectifs d'élimination de la rougeole en Europe et d'éradication de la poliomyélite.

Le calendrier vaccinal 2009 introduit de nouvelles recommandations qui concernent les vaccinations contre l'hépatite A, l'hépatite B, les infections à papillomavirus humains (HPV), les infections invasives à pneumocoques .

Il s'agit pour :

- **L'hépatite A** : d'une extension de la vaccination des groupes précédemment ciblés aux enfants, à partir de l'âge de un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner, et de recommandations pour la vaccination familiale autour des cas.
- **L'hépatite B** : de prolonger la période de rattrapage jusqu'à 15 ans révolus avec possibilité d'utiliser un schéma à deux doses espacées de 6 mois.
- **Les infections à papillomavirus humains (HPV)** : de la possibilité pour les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe d'être vaccinées avant l'âge de 14 ans.
- **Les infections invasives à pneumocoques** : du remplacement pour le vaccin conjugué heptavalent du schéma classique de vaccination (à 3 doses), par un schéma simplifié comportant deux injections réalisées aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 12 mois chez les enfants de moins de 2 ans.

11. Quels sont les vaccins obligatoires ?

En 2009 sont obligatoires les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTP). L'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents avant leur rentrée en collectivité a été suspendue en juillet 2007.

12. Certains vaccins sont seulement recommandés. Pourquoi ?

L'obligation vaccinale est liée à la gravité individuelle et collective des maladies. La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) est recommandée chez les garçons et les filles à partir de 12 mois. La vaccination contre la rubéole est très fortement recommandée chez les femmes en âge d'avoir des enfants, si elles sont séronégatives. En effet, cette infection provoque de très graves malformations chez les fœtus.

Le vaccin contre les formes graves de l'infection à *Haemophilus influenzae* de type b ou à pneumocoque est recommandé pour le nourrisson et l'enfant jusqu'à 5 ans.

Au-delà de cet âge, les formes graves de ces infections sont plus rares.

D'autres vaccins sont recommandés pour des personnes soumises à des risques particuliers : leptospirose pour les égoutiers, la rage pour le personnel des services vétérinaires et l'hépatite A pour le personnel de crèches ou de restauration.

Enfin, certains vaccins sont recommandés pour les personnes âgées atteintes de maladies chroniques ou plus sensibles à certaines infections comme la grippe ou les pneumocoques.

D'autres vaccins comme ceux de la typhoïde ou la fièvre jaune sont également recommandés aux voyageurs en fonction de leur destination et de la situation sanitaire du pays où ils se rendent.

13. Pourquoi vacciner contre des maladies qui ont (ou semblent avoir) disparu de notre pays ?

La vaccination doit se poursuivre pour plusieurs raisons :

- La plupart des microbes (bactéries, virus...) à l'origine de ces maladies existent toujours et demeurent une menace pour les personnes non protégées par la vaccination. La présence de quelques cas peut déclencher une épidémie si la majorité de la population n'est pas protégée.

- Sauf exception, aucun vaccin n'est efficace à 100 %. Il y aura toujours des personnes qui ne seront pas immunisées, même si elles ont reçu leurs vaccins. Cette minorité sera alors protégée vis-à-vis de certaines infections contagieuses aussi longtemps que les autres personnes seront immunisées.
- Certaines personnes ne peuvent pas être vaccinées pour des raisons médicales (réaction allergique, grossesse, maladie qui rend la vaccination trop risquée...), il est donc indispensable que leur entourage soit immunisé contre certaines maladies afin qu'il ne les leur transmette pas.
- Enfin, beaucoup de maladies évitables par la vaccination sévissent toujours dans d'autres parties du monde. Les voyageurs peuvent propager ces microbes d'un pays à l'autre.

14. Les premières vaccinations se font dès le 2^{ème} mois d'un bébé. N'est-ce pas trop tôt ?

A la naissance, un bébé est protégé par les anticorps de sa maman. Mais il perd vite cette protection et son système immunitaire va mettre plusieurs années avant de devenir pleinement efficace. Le bébé est cependant confronté à de nombreux microbes et il peut contracter de nombreuses maladies comme des méningites. C'est pourquoi la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b ou celle contre le pneumocoque est recommandée dès le 2^{ème} mois, car ce germe peut provoquer des méningites ou des pneumonies parfois mortelles chez les petits entre 3 et 18 mois. En France, il y a plus de 1 000 cas graves chaque année.

Rappelons que les vaccins ne représentent qu'une stimulation très limitée du système immunitaire par rapport à ce qui se passe lors d'une infection bactérienne ou virale.

15. On vaccine contre plusieurs maladies en même temps. Cela ne risque-t-il pas d'affaiblir le système de défense d'un enfant ou d'un adulte ?

Pour rendre plus facile le programme de vaccination, on associe souvent plusieurs vaccins sans en diminuer l'efficacité.

La réponse immunitaire reste satisfaisante en cas d'administration simultanée de différents vaccins pédiatriques.

16. Est-il dangereux d'être trop vacciné ?

Il n'est jamais dangereux de recevoir une injection supplémentaire de vaccins. Le système immunitaire est fait pour pouvoir être stimulé très fréquemment, sans que cela diminue son efficacité.

Pour les enfants, le calendrier vaccinal est précis et il est donc facile, avec l'aide du médecin traitant, de suivre le bon déroulement des vaccinations.

Pour les adultes, le carnet de vaccinations permet également de contrôler l'état de leurs divers vaccins. Tout médecin devrait systématiquement contrôler l'état de vaccination de ses patients.

17. Tout le monde peut-il se faire vacciner ?

Dans certains cas, il vaut mieux éviter de se faire vacciner. Les personnes dont le système immunitaire est déficient doivent éviter les vaccins faits à partir de germes atténués vivants. Ainsi, le vaccin contre la rougeole peut avoir des conséquences graves chez les enfants immunodéprimés. Il en va de même pour la varicelle. En cas d'impossibilité totale de vaccination, on limite le danger en vaccinant l'entourage direct de la personne (frères, sœurs, parents...).

Les vaccins vivants atténués sont également déconseillés aux femmes enceintes. En revanche, le tétanos des nouveaux nés peut être évité si l'on vaccine la mère durant la grossesse, en particulier dans les pays où de bonnes conditions d'hygiène ne sont pas toujours possibles.

Que contiennent les vaccins ?

Le principal ingrédient de la plupart des vaccins est le microbe ou une partie du microbe (virus ou bactérie) tué ou atténué, qui stimule le système immunitaire pour qu'il puisse reconnaître et prévenir la maladie à l'avenir. Les vaccins renferment habituellement aussi de l'eau stérile ou une solution salée.

Enfin, certains vaccins peuvent aussi contenir :

- **un agent de conservation** ou un antibiotique qui empêche la contamination du vaccin par des bactéries.
- **des substances appelées stabilisants**, qui permettent de maintenir la qualité du vaccin pendant son stockage.
- **un adjuvant**, c'est-à-dire une substance qui stimule la réponse immunitaire au vaccin, ce qui le rend plus efficace.

Chaque vaccin contient une quantité infime de certains de ces ingrédients, et chaque lot de vaccins est testé pour en garantir l'innocuité et la qualité avant d'être mis sur le marché.

18. Les personnes allergiques peuvent-elles se faire vacciner sans risque ?

Les vaccinations ne doivent pas être effectuées chez les allergiques en poussées évolutives. Certains vaccins, préparés à partir de virus cultivés sur des oeufs embryonnés, peuvent contenir de petites quantités de protéines d'œuf (fièvre jaune, grippe). Ces vaccins peuvent causer des réactions d'hypersensibilité chez certaines personnes allergiques aux œufs. Dans ce cas, les vaccins contre la fièvre jaune et la grippe ne doivent pas être administrés à moins que le risque de contracter la maladie l'emporte sur le petit risque d'avoir une réaction systémique d'hypersensibilité. La revaccination avec les vaccins contre la fièvre jaune ou la grippe est contre-indiquée chez une personne qui a déjà eu une réaction anaphylactique au vaccin.

Les manifestations allergiques fréquentes chez le nourrisson n'empêchent pas une vaccination (sauf le BCG au moment d'une poussée d'eczéma).

19. Les vaccins contenant de l'aluminium sont-ils dangereux ?

Certains vaccins contiennent en quantité infime des sels d'aluminium qui servent d'adjuvant, c'est-à-dire qu'ils favorisent une meilleure réponse immunitaire aux vaccins, ce qui les rend plus efficaces (diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatites A et B). Les seules réactions connues et imputables à l'aluminium contenu dans les vaccins sont des réactions inflammatoires locales (dont certaines sont dues à une agitation insuffisante du produit, à la vitesse d'injection, etc...).

20. Un vaccin, une fois injecté, est-il toujours efficace ?

De très nombreux éléments peuvent influencer l'efficacité protectrice d'un vaccin.

Certains vaccins sont plus « immunogènes » que d'autres. Cela veut dire qu'ils stimulent mieux une réponse du système immunitaire. Autrement dit, un grand pourcentage des personnes vaccinées fabriquent des anticorps après vaccination. Ce pouvoir immunogène dépend de la composition du vaccin : l'antigène qui provoque la réaction immunitaire, les adjuvants, etc. Ainsi, pour citer deux exemples, le vaccin contre la rougeole donné aux enfants protège 95 % des enfants vaccinés. Son « taux » de protection est de 95 %. Le vaccin contre la typhoïde protège, lui, entre 65 et 75 % des personnes vaccinées.

Les personnes jeunes et en bonne santé répondent mieux aux vaccins que des personnes dont le système immunitaire est affaibli, par exemple par une maladie chronique, ou par l'âge. Ainsi, le taux de protection du vaccin contre la grippe est meilleur chez les adultes en bonne santé (60 à 70 %) que chez les personnes âgées de plus de 80 ans (40 à 50 %).

Le lieu d'injection du vaccin peut aussi influencer l'efficacité de la vaccination. Par exemple, le vaccin contre l'hépatite B protège plus de 90 % des adultes vaccinés quand il est injecté, comme c'est recommandé, dans le muscle deltoïde (région de l'épaule). Une injection dans la fesse réduit le taux de protection (principalement parce que, dans cette région du corps, l'injection se fait souvent dans la graisse plutôt que dans le muscle).

La bonne conservation du vaccin, jusqu'au moment où il est injecté, est aussi essentielle pour maintenir sa qualité. Le respect de la « chaîne du froid » est important : depuis le moment de la production jusqu'au moment de l'injection, le vaccin devrait être conservé à une température comprise entre 2 et 8°C. Certains vaccins deviennent inefficaces lorsqu'ils ont été congelés. D'autres sont sévèrement dégradés après 1 semaine de séjour à une température de 21°C.

21. Peut-on quand même contracter la maladie quand on a été vacciné ?

Aucun vaccin ne protège à 100 %. Un petit nombre d'individus ne répondent pas de façon totalement efficace à une vaccination donnée, notamment pour des raisons génétiques. Cependant si l'ensemble de la population est vacciné, même ces individus seront protégés car l'agent infectieux ne pourra pas circuler. La vaccination agit au niveau individuel, mais aussi au niveau collectif.

22. Si l'on est déjà malade, on dit qu'il est trop tard pour se faire vacciner contre la maladie. Pourquoi ?

Il est vrai que la plupart du temps, si l'on est déjà malade, il est trop tard pour se faire vacciner. Il y a cependant quelques exceptions. Le vaccin contre la rage développé par Pasteur, a permis de sauver un jeune enfant qui avait été mordu par un chien enragé et dont l'organisme par conséquent était déjà infecté. Mais le virus de la rage mettant un certain temps pour gagner les centres nerveux, le vaccin a eu le temps de stimuler les cellules de défense de son corps et donc d'éliminer les virus avant que la maladie ne se déclare.

Pour le tétanos ou la diphtérie, lorsque la maladie est déclenchée, on peut injecter des anticorps capables de neutraliser les toxines produites par ces bactéries. Il s'agit alors de vaccination « passive ».

Dans des cas comme la grippe où la maladie se déclare très vite, si le système de défense de notre corps n'a pas appris à répondre rapidement à l'infection, la multiplication du virus est trop rapide et ne peut donc être arrêtée.

23. Si on oublie de faire des rappels, faut-il tout recommencer ?

La durée de la protection conférée par un vaccin est variable suivant le type de vaccin : de 6 mois pour le vaccin contre le choléra à dix ans pour le vaccin contre la fièvre jaune et toute la vie pour celui contre la rubéole. Il s'agit ici de durées moyennes, mais en réalité, la mémoire persiste même si ce délai est dépassé.

Si on oublie de faire des rappels, il n'est jamais nécessaire de tout recommencer à zéro : il suffit de reprendre le programme là où on l'avait laissé et de compléter les injections. Si le dernier rappel date de plus de vingt ans, la nouvelle injection de rappel peut être suivie d'une seconde injection un mois après.

24. Pourquoi certains parents refusent-ils de faire vacciner leurs enfants ?

Les habitants des pays développés ont perdu la notion du risque lié aux maladies infectieuses. Ils sous-estiment la gravité de ces maladies. La rougeole par exemple, qui touche encore quelques 500 enfants en France par an, n'est pas sans danger et peut même être mortelle.

Les oreillons peuvent provoquer une surdité définitive chez 1 enfant sur 20 000. Et la rubéole entraîne des malformations du fœtus quand elle est contractée pendant la grossesse. Des personnes meurent chaque année de tétanos en France, notamment des personnes âgées qui n'ont pas fait de rappels.

25. Le vaccin contre l'hépatite B peut-il causer ou aggraver la sclérose en plaques ?

Aucune étude ne prouve qu'il y ait un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et le développement ou l'aggravation d'une sclérose en plaques.

Le lien entre la vaccination contre l'hépatite B d'une part, et la sclérose en plaques ou d'autres maladies « autoimmunes » d'autre part, est un sujet de controverses médiatiques. Pourtant, les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales disponibles n'apportent aucune preuve de l'existence d'un lien causal entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Ces données proviennent de différents pays ayant déjà mis en œuvre un programme de vaccination universelle.

IMPACT DE LA VACCINATION EN EUROPE

L'impact des vaccins sur la protection des individus et de la société toute entière reste très important

	Peak of European cases (1998-2004)	European cases 2004	Reduction
Rubella	1,661,722	263,582	84%
Mumps	1,038,942	248,685	76%
Hepatitis B	207,439	47,046	77%
Pertussis	184,904	39,757	78%
Measles	624,847	28,789	95%
Diphtheria	54,645	688	99%
Hib	2,391	229	90%
Polio	1,008	0	100%
Total	3,775,898	628,766	83%

Source: WHO Europe, September 2005: Cases of vaccine-preventable diseases in the WHO European region

C- Dans la lignée des grands pionniers de la biologie moderne, les vaccins, préventifs ou thérapeutiques, sont ainsi l'un des domaines les plus innovants de la recherche médicale, associant techniques de fabrication ultra sophistiquées mais aussi normes de sécurité ultra contraignantes.

La conception de vaccins s'appuie sur la connaissance des caractéristiques antigéniques des agents infectieux, des réponses immunitaires contre ces infections, et les nouvelles technologies du génie génétique.

26. Quelles sont les nouvelles stratégies de recherche ?

Toute une variété de technologies issues du génie génétique permet désormais de concevoir des vaccins totalement nouveaux : vaccins vivants recombinants, vaccins sous-unitaires ou conjugués, vaccins à ADN ou ARN nu... On cherche ainsi à améliorer les vaccins existants et surtout à mettre au point des vaccins contre des maladies pour lesquelles rien n'est encore disponible. Différentes voies d'administration des vaccins, orale, nasale ou rectale par exemple, sont également à l'étude.

27. Que seront les vaccins de demain ?

➤ **Des vaccins vivants atténués par génie génétique**

Il est désormais possible de créer de nouvelles souches de micro-organismes rendues totalement inoffensives par voie génétique. Il s'agit d'inactiver précisément, ou d'éliminer, quand ils sont connus, les gènes responsables de leur pouvoir pathogène ou gènes de virulence. Les bactéries ou virus ainsi atténués ne sont finalement pas très différents des vaccins vivants classiquement atténués : on obtient des micro-organismes inoffensifs mais identiques pour le système immunitaire, aux souches naturelles, avec un moindre coût de production.

Un vaccin de ce type, administrable par voie orale, a été mis au point contre la shigellose ou dysenterie et fait actuellement l'objet d'essais chez l'homme. Un vaccin atténué par voie génétique a également été fabriqué contre la Fièvre de la Vallée du Rift.

➤ **Des vaccins avec de nouveaux systèmes de délivrance d'antigènes**

D'autres moyens sont explorés pour présenter des antigènes au système immunitaire. On peut par exemple utiliser des « enveloppes vides » (VLPs) de virus ou des toxines rendues inoffensives, pour délivrer des antigènes étrangers aux cellules immunitaires.

➤ **Des vaccins à ADN ou ARN nu**

La vaccination génétique ou vaccination par ADN nu est un concept novateur né au début des années 90. Il ne s'agit plus là d'administrer des antigènes seuls ou portés par une bactérie, un virus ou une protéine, mais d'introduire directement dans certaines cellules de l'organisme (les cellules musculaires en l'occurrence) le gène codant pour l'antigène vaccinal. L'administration se fait par injection intra-musculaire ou par « bombardement » de particules sur la peau. L'ADN pénètre dans la cellule musculaire qui va ensuite synthétiser elle-même l'antigène. **Le vaccin est donc produit, localement, par l'organisme de l'individu à immuniser.** Cette méthode de vaccination, simple et peu coûteuse, présente d'importants avantages en terme d'efficacité : l'antigène ainsi produit se présente généralement sous sa forme native, en tout point similaire à celui synthétisé lors d'une infection. Surtout, il est produit de façon prolongée par les cellules de l'organisme, et cette présentation durable de l'antigène au système immunitaire devrait permettre d'éviter le recours aux rappels pour certains vaccins. Par ailleurs, cette stratégie ne présente aucun risque d'infection post-vaccinale, un point particulièrement important pour les individus immunodéprimés. Le risque d'intégration de l'ADN introduit dans les cellules de l'organisme, bien que peu probable pour les cellules musculaires, doit cependant être évalué avant une utilisation à grande échelle de ce type de vaccination. *Un vaccin à ADN destiné aux porteurs chroniques du virus de l'hépatite B fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme.*

➤ **Des vaccins inducteurs de l'immunité cellulaire T**

La plupart des vaccins sur le marché actuellement induisent une immunité de type « humoral », par la production d'anticorps. Mais la protection contre certaines maladies infectieuses se fait par une réponse immunitaire cellulaire de type T. Elle est essentielle dans la lutte contre le VIH, la lèpre, la leishmaniose, le paludisme. L'idée est donc de fabriquer des vaccins activateurs de l'immunité cellulaire T.

➤ **Des vaccins dits « thérapeutiques »**

Il ne s'agit plus là d'agir en prévision d'une éventuelle maladie, mais de tenter de soigner un individu déjà malade. En utilisant les mêmes principes d'injection d'un germe affaibli ou tué, le but recherché n'est pas ici de développer une mémoire à long terme, mais de stimuler le système immunitaire. Ce type d'approche est étudié en particulier dans des maladies où le système immunitaire est mis à rude épreuve :

- **dans les cancers** : une stimulation du système immunitaire par des antigènes spécifiques de cellules cancéreuses pourrait permettre une meilleure lutte contre celles-ci.

- **dans le Sida** : le système immunitaire est fortement affecté dans cette maladie. Sa stimulation permettrait de maintenir une charge virale faible, tout en diminuant les traitements.

En amont du développement de nouvelles générations de vaccins, de nombreux laboratoires travaillent à une meilleure compréhension de notre système immunitaire, à l'amélioration des biotechnologies, à l'étude des génomes de micro-organismes, à la recherche d'antigènes microbiens ou tumoraux. L'avancée de ces connaissances fondamentales est capitale pour le développement des vaccins de demain.

28. Comment seront administrés les vaccins de demain ?

Différentes pistes sont explorées pour administrer les vaccins, notamment :

- **des vaccins par administration nasale** : administration par spray
- **des vaccins comestibles** : des plantes peuvent produire des protéines humaines quand on leur a greffé le gène correspondant. Selon le même principe, il s'agirait d'utiliser des gènes de vaccins et de les introduire dans des plantes comestibles. Ainsi des pommes de terre dans lesquelles avaient été introduits des gènes vaccinaux ont pu susciter après ingestion lors d'un essai une réponse immunitaire.
- **des vaccins en « sucre vitreux »** : un sucre spécifique le tréhalose pourrait conserver les vaccins de demain. Il a la capacité de passer de l'état liquide à un état solide comparable à celui du verre. Des propriétés qui seraient utiles pour permettre la conservation optimale des vaccins.
- **des vaccins transdermiques** : inoculés sans aiguille, par patch.

29. Aujourd'hui, comment les vaccins sont-ils développés ?

Tout candidat vaccin suit les mêmes étapes de développement qu'un candidat médicament :

- **l'étape pharmacologique** : ce sont d'une part la production et la formulation et d'autre part les méthodes de contrôle de fabrication qui serviront à la libération des lots de vaccins et aux études de stabilité ;
- **l'étape du développement préclinique** : ce sont les expérimentations sur l'animal, s'il existe un modèle suffisamment comparable à la situation humaine. Au cours de cette étape sont évaluées la tolérance, la réponse humanitaire et l'efficacité protectrice du vaccin à développer.
- **l'étape du développement clinique en 4 phases.**

Les quatre phases de développement clinique

Phase 1 : test de tolérance locale et générale et étude préliminaire de l'immunogénicité chez un petit nombre (20/30) de volontaire sains.

Phase 2 : données de sécurité, doses, adjuvants et efficacité dans la population incluant si possible la population cible. Sur un nombre d'individus (plus de 100) on administre le candidat vaccin à différentes doses. Le groupe est surveillé pour la tolérance aux injections, l'efficacité immunologique et l'efficacité clinique.

Phase 3 : essai d'efficacité en situation réelle à grande échelle.

Phase 4 : études post-commercialisation : le vaccin est déjà disponible sur le marché ; la surveillance (sécurité et effets secondaires) continue sur une population plus large.

30. Dans quel cadre réglementaire sont fabriqués les vaccins ?

Les vaccins se différencient des produits pharmaceutiques classiques par l'origine biologique de leurs principes actifs. Ceux-ci sont en effet issus de systèmes de production auxquels participent des organismes vivants. La variabilité intrinsèque à toute production biologique explique les difficultés de maîtrise de la reproductibilité des procédés de fabrication. Pour maîtriser ces aléas, les fabricants se sont imposés des contraintes importantes (contrôles successifs de sécurité, de qualité...), qui s'ajoutent à un cadre réglementaire très strict mis en place par les pouvoirs publics.

31. Comment s'organise le processus de production industrielle ?

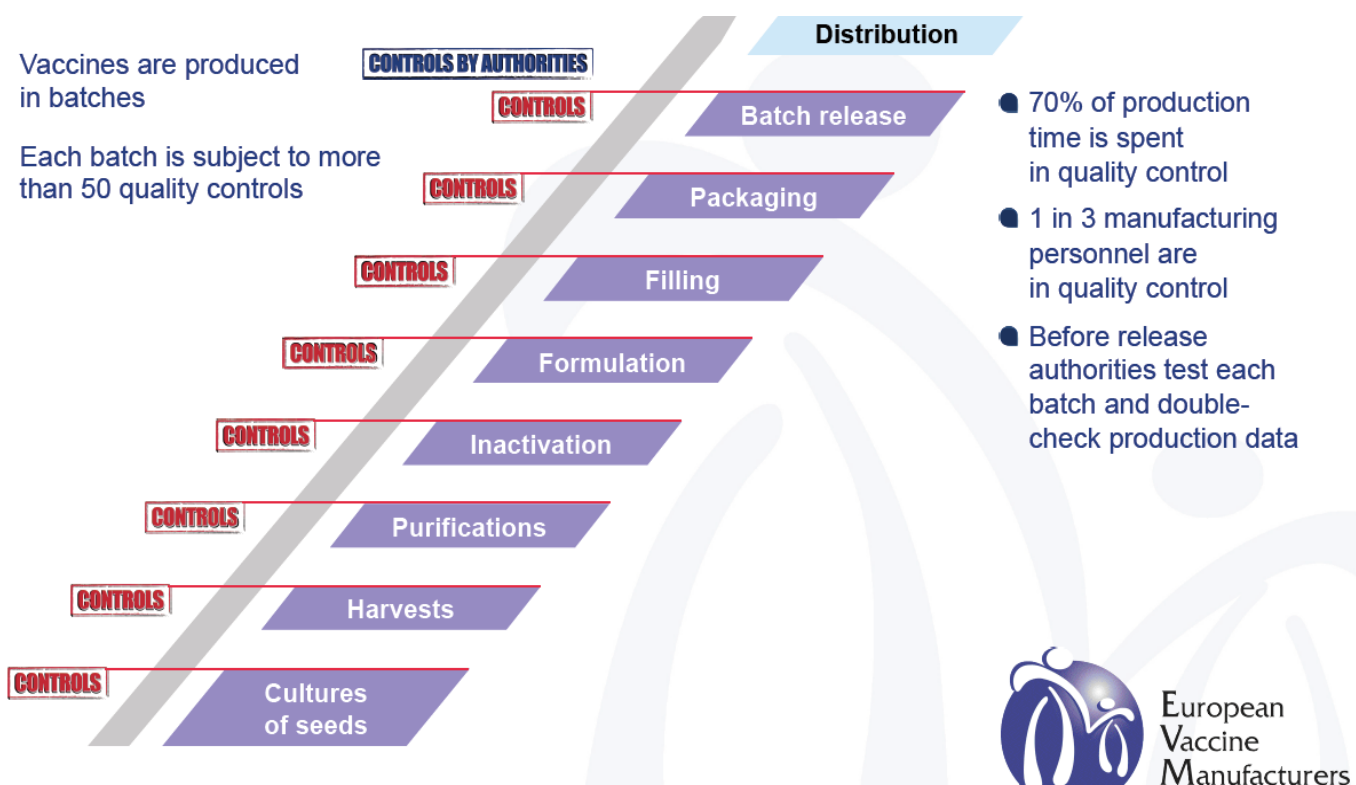
Il s'organise en deux temps, le temps de fabrication biologique et le temps de fabrication pharmaceutique.

La fabrication « biologique » se fait à partir d'une banque de germes (bactéries, virus, levures) et comporte les étapes de culture, récolte, concentration et purification de l'antigène et inactivation. Elle aboutit à un antigène concentré purifié à partir duquel est fabriquée la valence antigénique. Cette étape nécessite de disposer de germes bien caractérisés et de propriétés constantes. Elle impose également une maîtrise totale des paramètres de fabrication, et des conditions de stérilité et d'asepsie. **Des contrôles des intermédiaires** de production sont pratiqués à toutes les étapes de la fabrication. Ils représentent souvent les trois-quarts du cycle de la fabrication. La durée de l'ensemble des cycles de production et contrôles des antigènes est longue : dix mois pour le vaccin Haemophilus type b conjugué ou le vaccin antipneumococcique conjugué, par exemple.

La fabrication « pharmaceutique » consiste à formuler le vaccin lui-même à partir de l'antigène concentré purifié par l'addition de stabilisants, conservateurs, adjuvants etc... puis à mélanger les valences antigéniques dans le cas des vaccins combinés. Le produit final ainsi obtenu est réparti en seringues ou flacons puis conditionné dans son emballage final. Au terme de cette fabrication, on obtient une dose stabilisée, standardisée, stérile, conditionnée et prête à l'emploi. L'assurance de la qualité est identique à celle de la fabrication biologique. Le contrôle de qualité du produit final, qui comporte des tests de pureté, d'activité, de sécurité microbiologique et d'innocuité, est également long. Pour certains vaccins, il peut durer jusqu'à un an.

Après avoir vérifié que tous les résultats des contrôles effectués sont conformes aux normes requises, le fabricant procède à la libération interne du lot produit et envoie des échantillons de ce lot aux autorités de santé pour la libération officielle, obligatoire pour chaque lot de vaccin. Cette expertise externe demande un délai supplémentaire de soixante jours ouvrables. Ce n'est qu'au terme de la libération officielle que le lot de vaccin peut être mis sur le marché.

**Une succession ininterrompue de contrôles à tous les stades :
50 contrôles environ pour chaque LOT**



L'autorisation de mise sur le marché

L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un vaccin est délivrée par les autorités compétentes après examen d'un dossier - dossier d'AMM - établi sur la base de guidelines européennes et de la pharmacopée européenne. Ce dossier doit démontrer la qualité pharmaceutique du vaccin et sa sécurité vis-à-vis des virus et des agents transmissibles non conventionnels (prions), ainsi que son innocuité et son efficacité chez l'homme. L'AMM est délivrée par les autorités compétentes après évaluation du rapport bénéfice-risque du vaccin.

Il existe actuellement deux systèmes d'enregistrements : européen et national. L'AMM communautaire, unique est valable pour les vingt sept pays de l'Union européenne, et concerne les vaccins issus de la biotechnologie (par exemple, hépatite B et vaccins combinés contenant cette valence).

Les autres vaccins bénéficient d'une évaluation par un état membre, avec une reconnaissance mutuelle par les autres états, aboutissant à des AMM nationales harmonisées. Cette harmonisation a permis de résoudre certaines difficultés de la production des vaccins.

La seconde contrainte réglementaire est celle de la libération des lots avant commercialisation. Elle est réalisée d'abord par les fabricants (libération interne) après les contrôles réalisés à toutes les étapes de la fabrication, puis par les autorités de santé (libération officielle) par exemple l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en France.

32. Le vaccin est-il alors intégré au calendrier vaccinal ?

La mise sur le marché d'un nouveau vaccin n'est pas synonyme de son intégration automatique dans le calendrier vaccinal officiel. La place éventuelle du nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal est évaluée par le Comité Technique des Vaccinations qui lui-même rend un avis au Ministre de la Santé.

33. Comment les vaccins sont-ils conservés ?

La bonne conservation d'un vaccin suppose une chaîne du froid respectée, de sa fabrication jusqu'à son administration.

Les vaccins doivent être rigoureusement conservés entre +2°C et +8°C pour garder leur efficacité. A cet effet, des équipements spécifiques sont prévus tout au long de la chaîne qui se décompose en deux parties : la chaîne fixe (réfrigérateur) et la chaîne mobile (boîtes isothermes et glacières). Contrairement à nombre d'autres pays où les vaccinateurs disposent directement des vaccins qu'ils administrent à leurs patients, en France, le circuit est plus complexe : les patients les achètent en pharmacie, les gardent dans leur réfrigérateur, puis les amènent en consultation pour être administrés. Il est donc important de bien veiller à conserver ses vaccins à la bonne température. Le vaccin contre la rougeole par exemple perd 90 % de son activité après deux mois à température ambiante.

34. Qui a la responsabilité de suivre les effets de la vaccination ?

En France, l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) est chargé de la surveillance épidémiologique des maladies évitables par la vaccination. L'Afssaps et l'entreprise responsable de la mise sur le marché assurent le suivi des effets secondaires du vaccin.

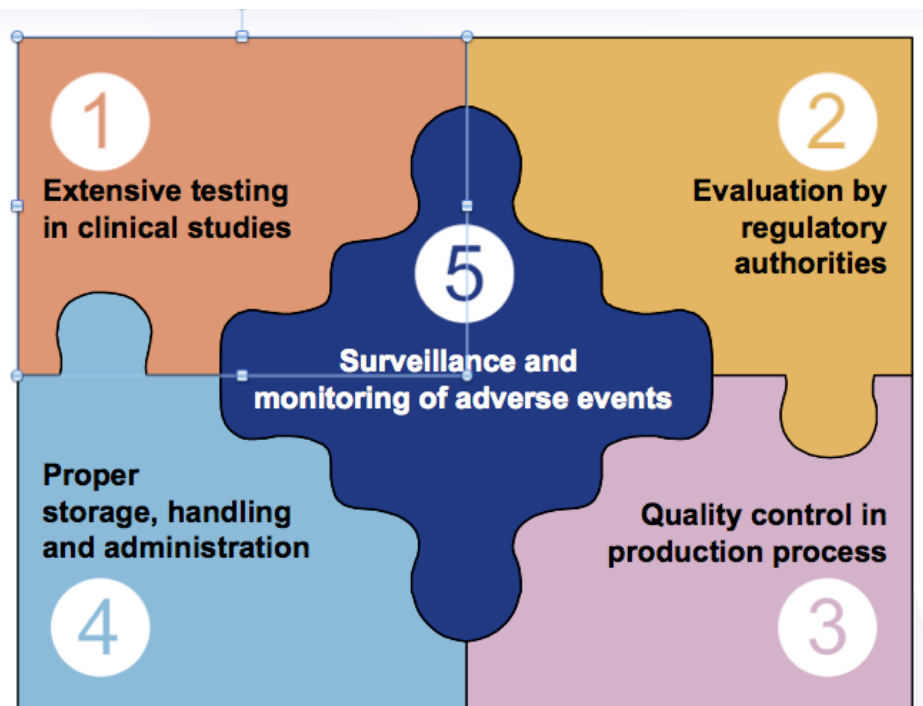
35. Pratiquement comment s'organise le suivi des effets secondaires du vaccin ?

Le vaccin est un médicament. Il est soumis aux mêmes règles de pharmacovigilance que les médicaments classiques. Les personnels de santé doivent rapporter au Centre régional de pharmacovigilance ou à la personne chargée de la pharmacovigilance de l'entreprise responsable de la mise sur le marché, s'ils constatent un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû au vaccin.

Les vaccins subissent donc cinq vagues de contrôles

1. Etudes cliniques.
2. Evaluation par les autorités réglementaires.
3. Contrôles de qualité des lots.
4. Contrôles de la chaîne du froid, de la conservation...
5. Pharmacovigilance.

qui en font des médicaments de prévention sûrs et efficaces



Source EVM Kit de communication 2009.

D- Pourtant, les pays développés et la France en particulier ne parviennent pas à une couverture vaccinale suffisante de leur population. Face à ce constat et devant la montée des maladies infectieuses et des risques épidémiques et pandémiques, comment nous organiser, nous préparer ?

Des maladies qui semblaient quasiment éradiquées en France, comme la coqueluche et la rougeole, sont en recrudescence et ont même fait des victimes cette année (7 enfants morts de la rougeole en Europe).

36. La couverture vaccinale est-elle insuffisante en France ?

C'est un constat fait par l'INVS : la couverture vaccinale est insuffisante en France.

Les épidémiologistes parlent aujourd'hui d'une résurgence de **la rougeole**, uniquement parce que la couverture vaccinale est insuffisante. Or la rougeole chez un enfant (mais aussi un adulte) peut être mortelle, car elle peut entraîner des atteintes pulmonaires et cérébrales, ces dernières irréversibles.

L'an dernier, les autorités sanitaires ont ainsi enregistré 579 cas. Mais pour le seul mois de janvier 2009, 80 cas ont déjà été rapportés dans l'Hexagone. L'épidémie débutée au printemps 2008 a pris sa source au sein d'une communauté religieuse dont les membres refusaient la vaccination des enfants. Au total, 578 cas de rougeole ont été comptabilisés l'an dernier contre 40 en 2006 et 44 en 2007.

Selon l'INVS, « *cette situation est la conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante en France. Cette dernière s'établit à moins de 90 %* ». D'ailleurs sur les 548 cas pour lesquels le statut vaccinal était connu, 88,5 % ont concerné des enfants non vaccinés.

La coqueluche reste une maladie très présente dans la population la plus vulnérable, celle des nourrissons de moins de 2 mois, trop jeunes pour être vaccinés et qui ont été contaminés par les grands frères et sœurs, qui ont perdu leur immunité (acquise par maladie infantile ou vaccination), ou par les adultes. Car les adultes eux aussi perdent leur immunité s'ils « oublient » de se faire revacciner.

37. En est-il de même pour la grippe ?

Selon un communiqué de l'Assurance-maladie (Avril 2008), seulement 59 % des personnes qui bénéficient de la gratuité du vaccin (les plus de 65 ans et certains malades chroniques) se sont fait vacciner l'an passé.

Une proportion bien faible en regard des objectifs fixés par la Loi de Santé publique de 2004, qui ambitionne 75 % de couverture vaccinale d'ici la fin 2009.

A l'échelle européenne, seuls les Pays-Bas et le Royaume-Uni atteignent cette proportion. La France quant à elle se situe en tête des mauvais élèves. Avec notamment un « déficit alarmant chez les populations à risque de moins de 65 ans ». L'an dernier, seuls 32 % des asthmatiques ont reçu le vaccin.

Dans la population générale, le constat n'est guère plus réjouissant. D'après les GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), 62 % des Français, tous âges confondus, n'ont jamais été vaccinés contre la grippe.

38. Les risques infectieux sont-ils en augmentation ?

Le monde est en permanence confronté à de nouvelles maladies infectieuses : entre 1940 et 2004, on a recensé l'émergence de **335 nouveaux germes infectieux**, des virus en quasi totalité apparus pour la plupart dans les pays tropicaux. Tous ces virus sont associés à des maladies pouvant induire des épidémies meurtrières. Le problème étant que « *nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine* »¹. Ainsi les virus VIH ont pu se développer en Afrique pendant des années et il aura fallu attendre qu'ils apparaissent dans les pays industrialisés pour qu'ils soient découverts et identifiés. Malgré l'apport des techniques modernes, nous ne savons détecter les maladies nouvelles que lorsqu'elles se sont déjà propagées.

39. Quelles sont les causes de l'apparition de ces virus émergents ?

Les conditions de survenues de nouvelles émergences sont réunies avec la conjugaison des facteurs socio-économiques, environnementaux et écologiques.

- Dans les pays industrialisés, les risques infectieux se multiplient avec le développement d'environnements, tels que la chaîne de production alimentaire industrielle, les systèmes d'aération des grands complexes (paradis pour la légionellose), ou les hôpitaux qui cumulent le risque nosocomial et la résistance aux antibiotiques. (notamment la résistance des staphylocoques dorés à la vancomycine).
- Dans les pays du Sud, la déforestation a un impact important sur les maladies infectieuses, notamment celles transmises par les insectes. De plus, elle met l'homme en contact avec de nouveaux vecteurs réservoirs d'agents infectieux.

¹ Charles Nicolle. *Destin des maladies infectieuses*. Paris. 1933

40. Quels moyens possédons-nous pour lutter contre ces nouvelles maladies infectieuses ?

Le SRAS qui avait pourtant circulé plus de 4 mois en Chine du Sud a pu être jugulé grâce au réseau des laboratoires de l’OMS. Grâce à une mobilisation internationale sans précédent, motivée par l’alerte mondiale déclenchée le 12 mars 2003 par l’OMS, l’épidémie a pu être endiguée par des mesures **d’isolement et de quarantaine**. De même, l’agent causal du SRAS, un coronavirus totalement inconnu, a pu être rapidement identifié.

Les virus grippaux sont étudiés, identifiés chaque année afin de pouvoir s’en prémunir par le **vaccin** approprié.

Enfin, des antiviraux ont été mis au point récemment afin d’aider l’organisme à répondre aux attaques virales.

41. Comment parvient-t-on à fabriquer le vaccin contre la grippe ?

Chaque hiver, la grippe frappe de 3 à 8 millions de personnes en France. Le virus responsable de l’épidémie varie d’année en année : en effet, les souches virales changent régulièrement en fonction des modifications permanentes de la structure du génome du virus grippal.

Le virus de la grippe : c’est en 1931 que le premier virus de la grippe a été isolé chez le porc par l’Américain Richard Shope. Le premier virus humain fut décrit en 1933 par les Anglais, Smith, Andrewes et Laidlaw (virus A). Quand on parle du virus de la grippe, on ne parle pas d’un, mais d’une multitude de virus ayant des éléments structuraux similaires mais non identiques. D’autres virus furent découverts en 1940 (virus B) et en 1947 (virus C).

Les virus de la grippe, comme les autres virus, sont des êtres vivants de très petite taille. Leur structure est différente de celle des bactéries, car ils ne possèdent pas de noyau et ne contiennent qu’une seule sorte d’acide nucléique.

Les virus de la grippe sont des virus ARN (ils contiennent de l’acide ribonucléique) et sont classés en trois catégories, A, B ou C. Les virus B et C sont presque exclusivement humains. Les virus A sont essentiellement aviaires et seule une minorité d’entre eux affecte les mammifères.

Le virus de la grippe ne peut survivre qu’en se multipliant à l’intérieur de la cellule qu’il parasite en l’obligeant à fabriquer sa structure de virus et non la sienne propre de cellule.

Il est entouré d'une membrane provenant de la membrane de la cellule dans laquelle sont fichées trois sortes de formations essentielles à la biologie du virus : une protéine M2 participant à l'acidification interne du virus, l'hémagglutinine HA qui permet l'amarrage du virus sur la cellule et en détermine la virulence, la neuraminidase NA qui libère les virus à l'extérieur de la cellule. Dans la grippe de type A, il existe 16 types d'hémagglutinine HA et 9 types de neuraminidase, d'où 9×16 soit 144 sous-types possibles. Seul un petit nombre a été détecté chez l'homme (H1N1, H1N2, H2N2, H3N2). Ces dernières années, de nouveaux sous-types ont été mis à jour dans des maladies humaines : H5N1, H7N7 et H9N2.

Source : Jean-Philippe Derenne, François Bricaire Pandémie, La grande menace. Fayard, octobre 2005.

Les virus grippaux circulent à travers le monde et font l'objet d'une surveillance étroite de l'OMS par le canal de ses 114 instituts de veille internationaux du réseau Flunet, (dont 2 centres en France) reliés à 4 centres de référence (Australie, Japon, Angleterre, Amérique du Nord).

Les centres OMS font pratiquer des prélèvements sur des sujets présentant des symptômes grippaux. Ces informations sont collectées, recensées et comparées, permettant ainsi à l'OMS d'arrêter chaque année en février la formulation du prochain virus grippal.

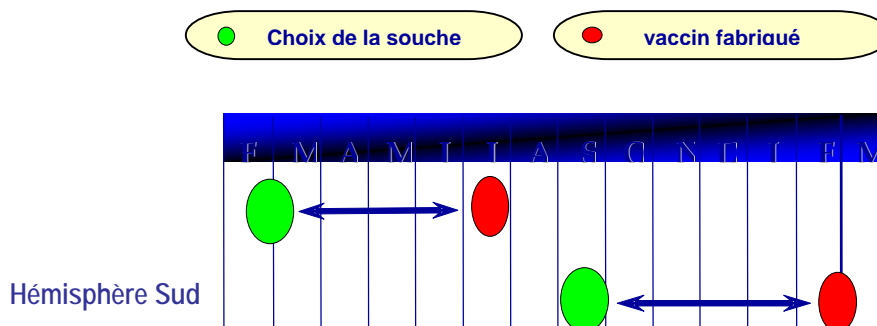
A partir de cette annonce, les laboratoires ont six mois pour mettre au point, fabriquer et enregistrer le vaccin adéquat, avant le début des campagnes annuelles de vaccination.

Cette chaîne d'opérations - recueil de données - détermination du virus grippal potentiel - fabrication, enregistrement et mise sur le marché de vaccins - est renouvelée deux fois chaque année puisqu'il y a un vaccin pour l'hémisphère Nord, préparé de février à juillet et un pour l'hémisphère Sud, préparé de septembre à janvier.

En raison de la variabilité des virus grippaux, les vaccins sont différents pour la campagne hémisphère Nord et pour la campagne hémisphère Sud. C'est pourquoi il est a fortiori impossible de stocker des vaccins d'une année sur l'autre.

Production des vaccins grippe

En raison de la variabilité des virus grippe, chaque année,



42. Qu'est-ce qu'une grippe pandémique ?

La différence entre une épidémie de grippe, telle celle qui touche la population française chaque hiver et une véritable pandémie, tient à l'extension géographique mondiale de cette dernière.

Si l'identification précoce des souches épidémiques organisée en amont de l'épisode hivernal permet de disposer de vaccins actifs avant l'épidémie, le délai existant entre l'identification de la souche pandémique et le développement de la pandémie à l'échelle mondiale ne sera au mieux que de quelques semaines, laps de temps souvent insuffisant à la production de vaccins contre le virus de la pandémie

43. Quelles sont les caractéristiques de la pandémie A / H1N1 ?

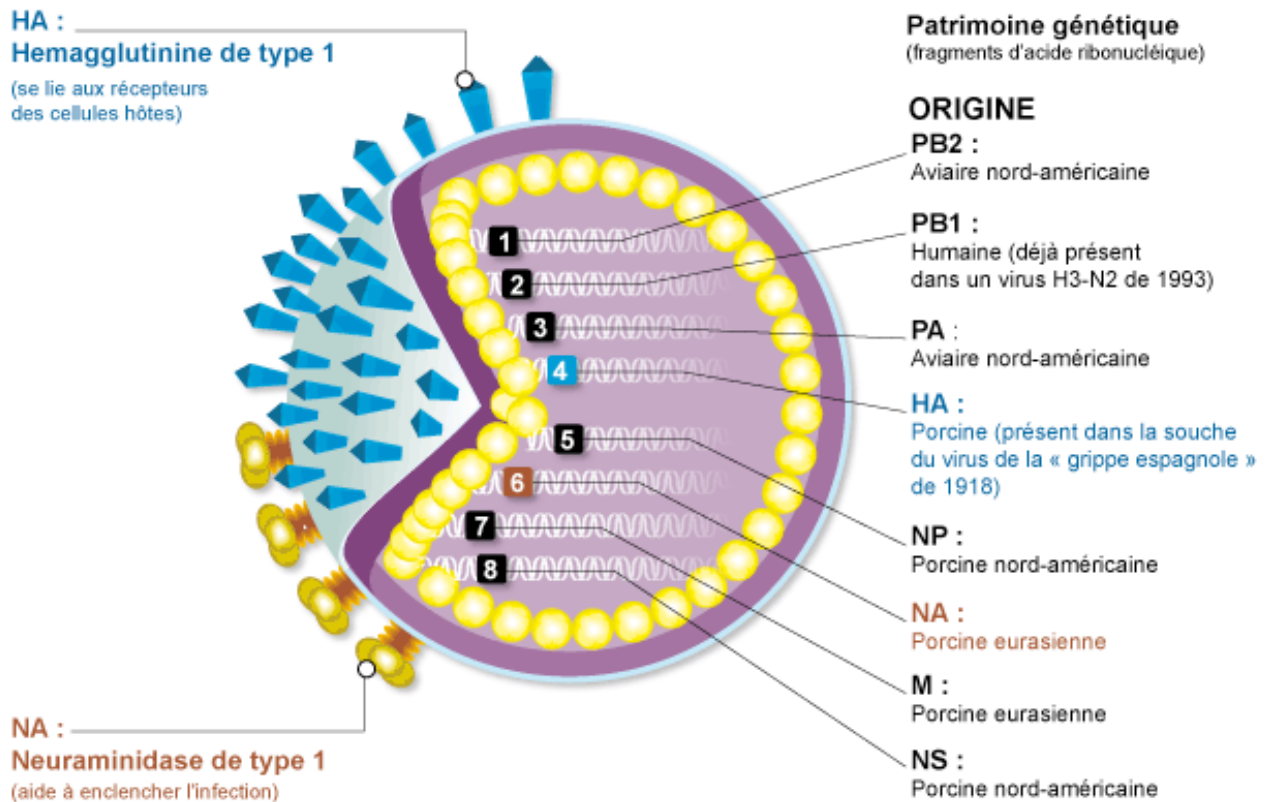
La nouvelle grippe dite grippe A/H1N1 est une infection par un virus qui résulte de phénomènes de recombinaisons à partir de virus de porc, humain et aviaire, mais qui se transmet maintenant d'homme à homme. Ce virus est différent du virus H1N1 de grippe saisonnière, virus d'origine humaine qui circule habituellement.

Sa transmission se fait de la même manière que celle d'une grippe saisonnière :

- par la voie aérienne, c'est-à-dire la dissémination dans l'air du virus par l'intermédiaire de la toux, de l'éternuement ou des postillons ;
- par le contact rapproché avec une personne infectée par un virus respiratoire (lorsqu'on l'embrasse ou qu'on lui serre la main) ;
- par le contact avec des objets touchés et donc contaminés par une personne malade (exemple : une poignée de porte).

Fiche d'identité du virus A H1N1

Ses **huit gènes** proviennent de virus apparus à des époques différentes, dans des zones géographiques variées, qui s'épanouissent chez le porc, les oiseaux et l'homme.



Source : *Le Monde*.

Les virus grippaux sont des virus ARN. L'enzyme qui assure le recopiage de l'ARN commet énormément d'erreurs non corrigées par la synthèse de l'ARN. Le virus se modifie donc génétiquement par « glissement », terme employé pour qualifier les modifications du génome dus à un recopiage défectueux et aux réactions différentes de l'organisme infecté. Il existe un autre type de modification que l'on qualifie de « cassure ou de réassortiment » (en anglais « shift ») qui se produit lorsque qu'un hôte (le porc par exemple) est infecté à la fois par un virus humain et par un virus aviaire. Emerge alors un virus hybride. C'est ainsi que l'on explique l'origine de la dernière pandémie grippale ou grippe de Hong-Kong en 1968 : il y avait eu fabrication chez le porc d'un virus A (H3N2) provenant d'un virus humain A(H2N2) et d'un virus aviaire A(H3NX).

Source : François Bricaire, Jean-Marie Cohen et Claude Le Pen : *préparation à la pandémie grippale et vaccination contre la grippe. Communication à destination de la HAS, octobre 2005.*

44. L'OMS a décidé de passer au niveau 6 pour endiguer une possible pandémie de grippe H1N1. La France maintient son niveau de vigilance. Dans ce contexte tendu, comment s'organise concrètement l'industrie pharmaceutique pour faire face ?

Dans la prévention et la lutte contre cette alerte pandémique, les entreprises du médicament sont confrontées à trois problématiques :

1. **La production du vaccin.** Les entreprises qui produisent des vaccins contre la grippe vont se lancer dans la production du vaccin puisque l'OMS est passé au niveau 6 de pandémie. ***Cette production commencera une fois terminée la production de vaccins contre la grippe saisonnière. A noter que le problème de la production du vaccin contre la grippe saisonnière de l'hémisphère Sud qui doit démarrer à l'automne n'est pas réglé.***
2. **La production et le stockage des médicaments antiviraux.** Ceux-ci ont été très largement anticipés, notamment pour ce qui concerne les capacités de production que les deux entreprises concernées ont augmentées depuis des années et sont encore en train de développer.
3. **Le maintien de l'approvisionnement en médicaments** pour le traitement des pathologies graves aiguës ou chroniques des patients les plus fragilisés et des complications de la grippe. C'est une problématique extrêmement complexe. La production de ces médicaments est une production internationale qui dépend de fournisseurs de matières premières, de fabricants et de sous-traitants localisés aux quatre coins du monde. La fabrication des médicaments n'est pas concevable aujourd'hui si les frontières ne restent pas ouvertes permettant tous les échanges internationaux intervenant dans la chaîne de fabrication du médicament.
Par ailleurs, c'est un système de distribution du médicament efficace pendant la crise qui permettra que les médicaments soient disponibles en pharmacie ou à l'hôpital. Les entreprises veillent donc, dans cette période de possible pandémie, à sensibiliser l'ensemble des acteurs de la distribution (grossistes, dépositaires, transporteurs...).

45. Comment s'effectue la coopération public-privé dans la gestion de cette crise ?

La vigilance des industriels est restée extrêmement active depuis l'épidémie de SRAS. Les échanges avec les pouvoirs publics, les directeurs généraux de la santé et les entreprises du médicament sur la préparation à une menace sanitaire ont toujours été extrêmement fréquents.

En ce qui concerne la préparation à une pandémie grippale, dès la nomination du Délégué Interministériel à la Lutte Contre la Grippe Aviaire les rencontres et collaborations se sont multipliées : avec le Leem, représentant l'ensemble des entreprises pharmaceutiques, les rencontres depuis plus de cinq ans sont formalisées tous les trois mois. Elles ont permis d'aboutir :

- à la rédaction d'un guide aidant les entreprises à construire leur plan de continuité,
- à identifier avec l'aide de l'Afssaps, des médicaments indispensables en cas de pandémie (ex : antibiotiques, antidouleurs...),
- à sensibiliser et aider les entreprises à réaliser des exercices, le Leem ayant lui-même participé aux exercices nationaux pandémie 07 et pandémie 09. Un exercice sectoriel, le premier en France et même en Europe, devait être réalisé en octobre 2009 avec le soutien du Délégué Interministériel à la Lutte Contre la Grippe Aviaire et de la cellule de crise de la DGS.

46. Les antiviraux Tamiflu et Relenza sont-ils efficaces sur le virus H1N1 ?

L'OMS et les CDC américains ont reconnu l'efficacité de deux antiviraux (Tamiflu® et Relenza®) contre le virus nouveau H1N1. Les communiqués faits par les deux entreprises fabricantes montrent qu'elles sont prêtes à augmenter leurs capacités de production de médicament antigrippal.

47. Quel est le timing envisagé pour un vaccin ?

Tous les producteurs de vaccins ont reçu le virus de l'OMS et démarreront la production du vaccin H1N1 dès la fin de la production du vaccin contre la grippe saisonnière. Le vaccin devrait être prêt dans un délai de 4/6 mois suivant la réception des souches vaccinales grâce aux efforts de recherche des producteurs de vaccins.

48. Quelles consignes peut-on donner à la population ?

Il est inutile de faire des stocks de médicaments antiviraux. Les deux médicaments antiviraux (TAMIFLU® et RELENZA®) sont indiqués, sur prescription médicale, en période de circulation du virus grippal en traitement curatif ou exceptionnellement de manière préventive pour les personnes ayant été en contact avec le virus.

Il convient par ailleurs de rappeler que l'achat de médicament sur Internet présente des risques. En effet, en France la vente sur Internet ou par correspondance de médicaments de prescription est strictement interdite. La vente sur Internet n'étant pas contrôlée, on ne peut vérifier la qualité, l'efficacité, la sécurité et l'origine des produits, ni l'identité du vendeur... Les risques de recevoir des médicaments frauduleux par ce biais sont importants : contrefaçon (copie illicite), malfaçon... à la différence des médicaments vendus en pharmacie, il n'existe aucune assurance de qualité ni de contrôle des autorités compétentes.

49. Cette crise est-elle pour l'industrie pharmaceutique, un moteur majeur de recherche ?

Les entreprises du médicament n'ont pas attendu cette crise pour développer la recherche contre la grippe et les maladies virales, aussi bien dans le domaine des vaccins que dans celui des médicaments antiviraux.

Elles font d'ailleurs, de l'infectiologie un domaine de recherche prioritaire pour mettre au point de nouveaux traitements antiviraux. Cette priorité est affichée à l'échelle européenne dans le cadre de l'Initiative Médicaments Innovants [<http://www.imi-europe.org/>], qui a pour but de renforcer la productivité de la recherche de l'industrie pharmaceutique sur la base de partenariats avec le monde académique et les entreprises de biotechnologies.

Les entreprises du médicament spécialisées dans la production de vaccins sont une industrie high-tech qui s'illustre par ses capacités à innover (22,5 % du CA consacrés à la R&D) et à nouer des partenariats. Elles s'appuient en Europe sur un réseau équilibré et visible de centres de recherche et d'unités de production : en France, on compte 3 centres de R&D, 2 unités de production (derrière la Belgique et à égalité avec l'Allemagne) et un pôle de compétitivité dédié à Lyon, qui joue un rôle de catalyseur. Cette masse critique de R&D, l'organisation en réseaux et les partenariats avec la recherche publique permettent d'aborder des domaines nouveaux ou des situations en constante évolution, comme la grippe.

50. Face aux risques infectieux, quelles sont vos recommandations ?

Les vaccins sont des outils de prévention indispensables au service de la santé publique. La mise en place de programmes de vaccination s'est révélée suffisante pour faire reculer significativement l'incidence de nombreuses maladies infectieuses (tétanos, rougeole...) voire les éradiquer (varirole, poliomyélite). Selon une estimation de l'OMS, 3 millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde grâce à la vaccination.

A l'exception de la fourniture d'eau potable, on peut dire qu'aucun progrès n'a eu une incidence aussi forte sur la réduction de la mortalité causée par les maladies infectieuses.

Le développement et la fabrication de vaccins constituent donc un axe stratégique essentiel dans le maintien d'une couverture vaccinale préventive, dans la lutte contre les pandémies et le respect de l'indépendance nationale en matière de santé.

Les entreprises européennes jouent un rôle essentiel dans la recherche et le développement de vaccins : elles produisent 90 % de la production mondiale. Afin que cette industrie innovante, au service de la Santé Publique, puisse continuer à se développer en France, Le Comité Vaccins du Leem propose un certain nombre de mesures, déclinées en 5 axes :

- 1. Améliorer l'accès au marché pour les vaccins en France.**
- 2. Valoriser l'innovation des vaccins.**
- 3. Evaluer la mise en place des nouvelles politiques de vaccination.**
- 4. Favoriser une forte couverture vaccinale.**
- 5. Encourager l'investissement en France.**

Le Comité Vaccins du Leem

Créé en juillet 2003, le Comité Vaccins du Leem réunit toutes les entreprises du médicament agissant dans le domaine des vaccins en vue de mieux faire reconnaître la valeur et la spécificité des vaccins en termes :

- de Santé publique et de prévention auprès des sujets sains,
- d'innovation,
- de contribution socio-économique,
- d'origine biologique et de production biopharmaceutique.

Présidente : Véronique Ameye

Coordination : Chrystel Jouan-Flahault