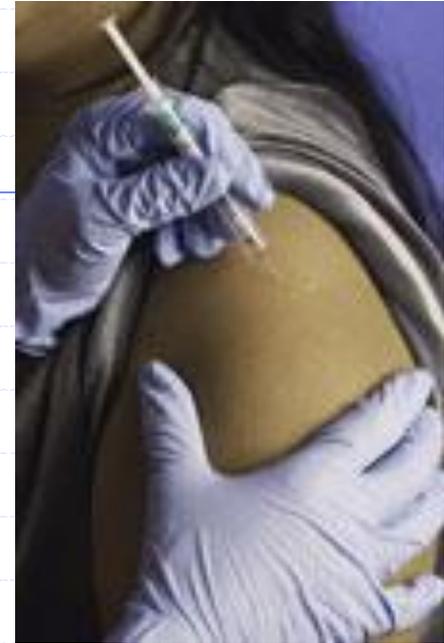


LES VACCINS

Dominique PAYA
Pharmacien Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg



Définition

- ◆ un **vaccin** est un composé chimique ou organique destiné à stimuler des défenses naturelles.
- ◆ Un vaccin est une préparation contenant des micro-organismes qui sont soit **inactivés**, soit **tués**. Cette préparation est administrée dans le but d'immuniser l'organisme contre des maladies infectieuses.

L'immunité

◆ Immunité à médiation cellulaire :

- Lymphocytes T sécrètent des cytokines
- Polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages “avalent” le germe infectant
- Cellules NK repèrent et détruisent les cellules infectées

◆ Immunité à médiation humorale

- Lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui sécrètent des Ac
- “Mémoire immunitaire” avec multiplication rapide d'un clone de lymphocytes B préexistant
- Notions de primo-infection, primo-vaccination et rappels

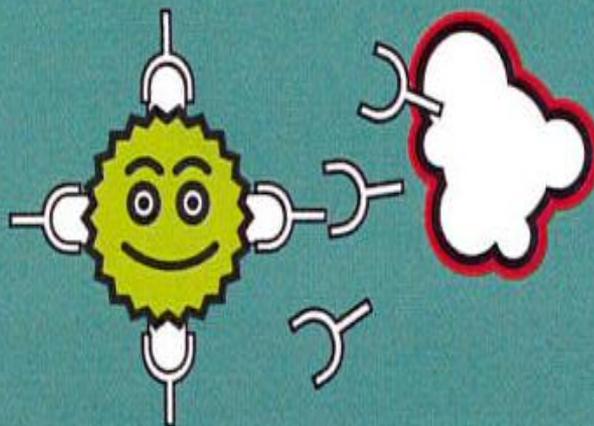
1

On injecte dans notre corps le microbe rendu inoffensif. Il porte un antigène (D) qui permet de le repérer.



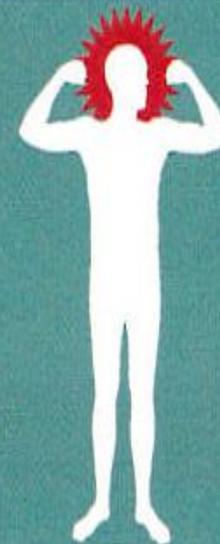
2

Pour l'éliminer, notre système de défense produit des globules blancs (lymphocytes) et des anticorps (Y) exactement adaptés à l'antigène.



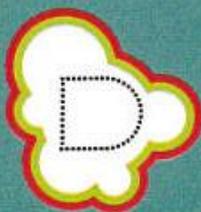
3

La production des anticorps prend du temps mais l'on n'est pas malade parce que le microbe a été rendu inoffensif.



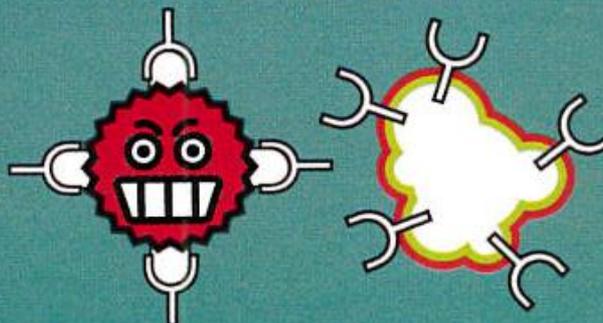
4

Le microbe rendu inoffensif est éliminé et notre système de défense garde l'antigène en mémoire.



5

Quand le vrai microbe entre dans l'organisme, il est tout de suite reconnu et éliminé, avant même que l'on ne tombe malade.



La mémoire immunitaire est en général très bonne chez les jeunes. Le plus souvent, notre système immunitaire se rappellera toute notre vie comment lutter contre le microbe. Mais, parfois, il aura besoin d'une piqûre de rappel pour se rafraîchir la mémoire.

2 types de vaccins traditionnels

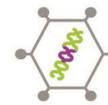
- ◆ **Vaccins vivants atténués** : micro-organismes rendus non virulents par passage sur des cultures cellulaires successives ou par voie chimique.
⇒ poliomyélite par voie orale, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune,....
- ◆ **Vaccins inactivés** : micro-organismes tués ou certains de leur composants purifiés (anatoxines), capables d'être reconnus par le système immunitaire
⇒ grippe, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, la poliomyélite (vaccin injectable) et la rage

Vaccins à ARNm ou à vecteur viral



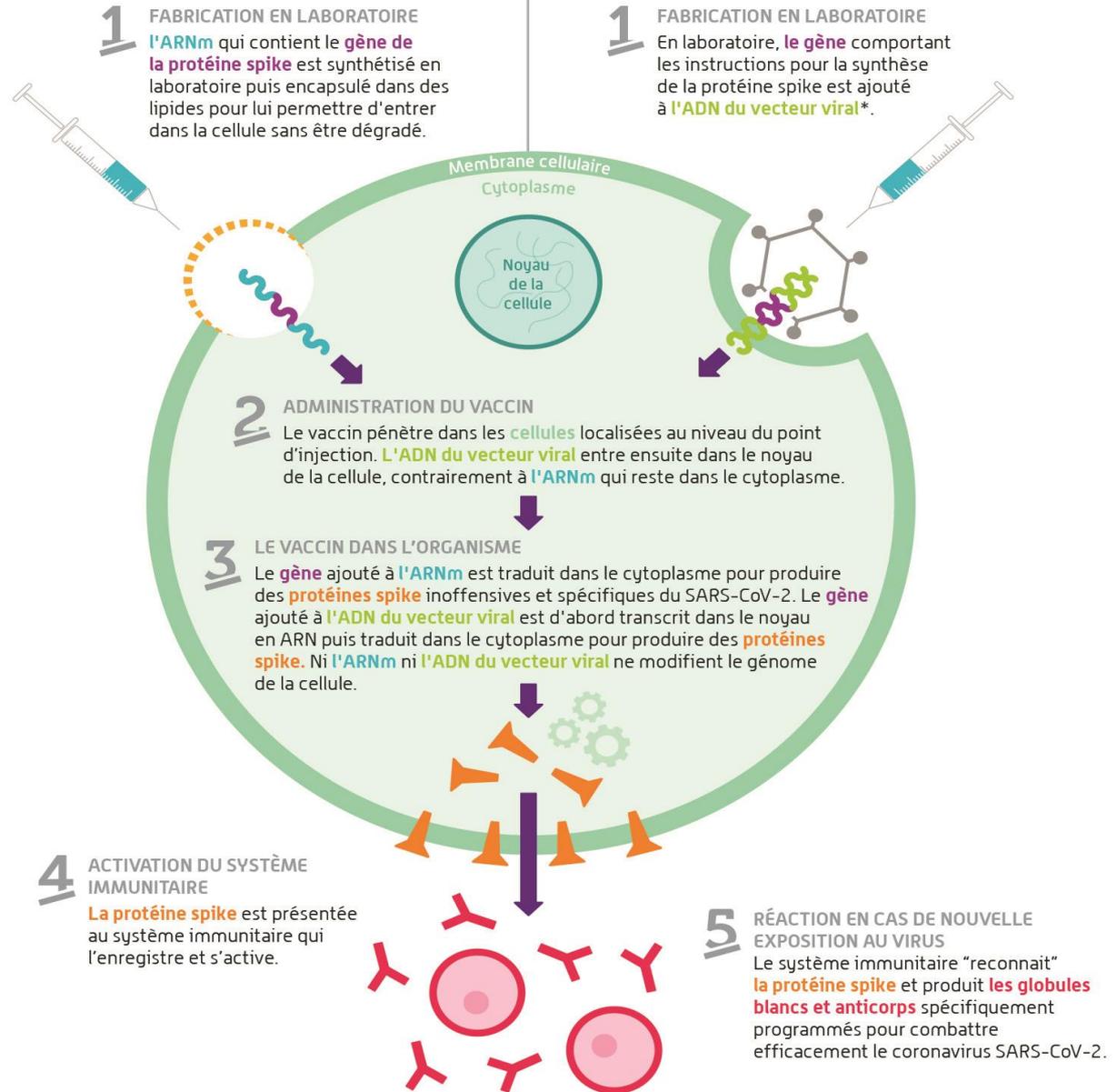
ARN MESSAGER

L'Acide RiboNucléique messager (ARNm) est une molécule porteuse d'un **gène** d'une protéine.



VECTEUR VIRAL

Un **vecteur viral** est un virus rendu inoffensif pour l'Homme.



Fabrication des vaccins

<https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations>

- Objectifs de la vaccination :
 - *comprendre le fonctionnement de la vaccination*
- Qualité et sécurité
 - Processus de fabrication
 - Qu'est-ce qu'un vaccin
 - La production de l'Ag
 - La mise en forme pharmaceutique
 - *Composition des vaccins : Qu'est-ce qu'un adjuvant*
- *Diaporama GSK*



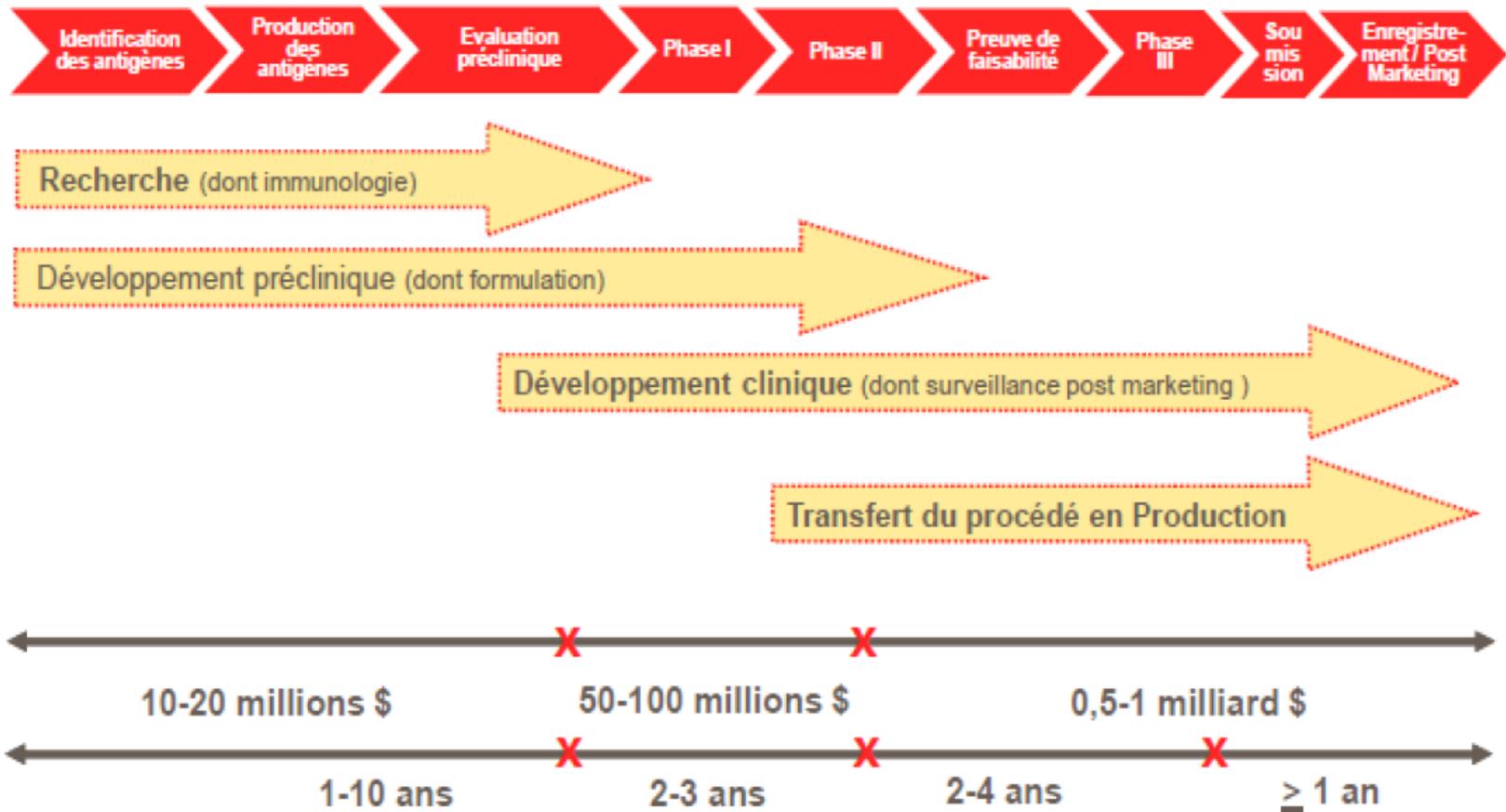
De la fabrication à la vaccination

Le vaccin, un produit pas comme les autres

- Les vaccins sont parmi les produits les plus difficiles à développer dans le pharmaceutique (10 à 20 ans)
- Ils demandent :
 - Une expérimentation clinique longue
 - Une fabrication complexe (substance biologique)
 - Un environnement hautement réglementé
 - Un management de la qualité développé



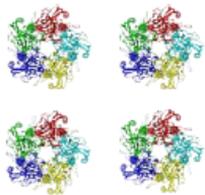
Cycle de Recherche & Développement d'un vaccin



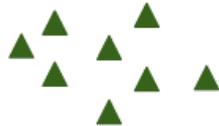
Les vaccins : des médicaments hautement complexes

Principaux composants d'un vaccin^{(10)*}

Antigène(s)



Stabilisateurs



Conservateurs

Adjuvant(s)



- Produits biologiques complexes
- Leur fabrication repose sur des organismes vivants⁽¹¹⁾
- Variabilité intrinsèque = difficultés de maîtrise de la reproductibilité des procédés de fabrication⁽¹¹⁾

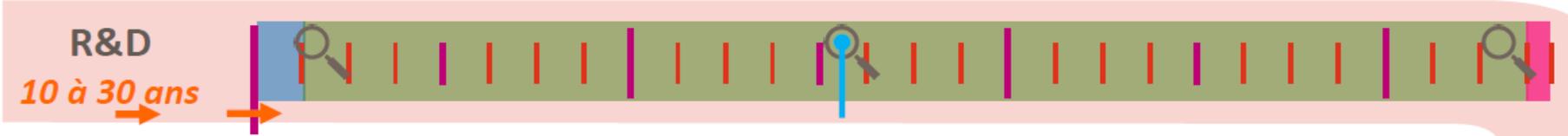
*Tous les vaccins ne contiennent pas des stabilisants, de conservateurs, de protéines de conjugaison ou d'adjuvants.

Un procédé de fabrication sophistiqué ⁽¹¹⁾

Réception des matières premières
2 semaines ⁽¹³⁾



Fabrication des antigènes en vrac
10 à 12 mois ⁽¹³⁾



Jour 0

Le **contrôle de qualité** représente jusqu'à
70 % du temps de fabrication

± 18-26 mois ⁽¹³⁾

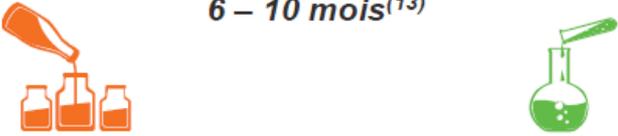
Distribution



Conditionnement, libération des lots & transport
6 - 18 semaines ⁽¹³⁾

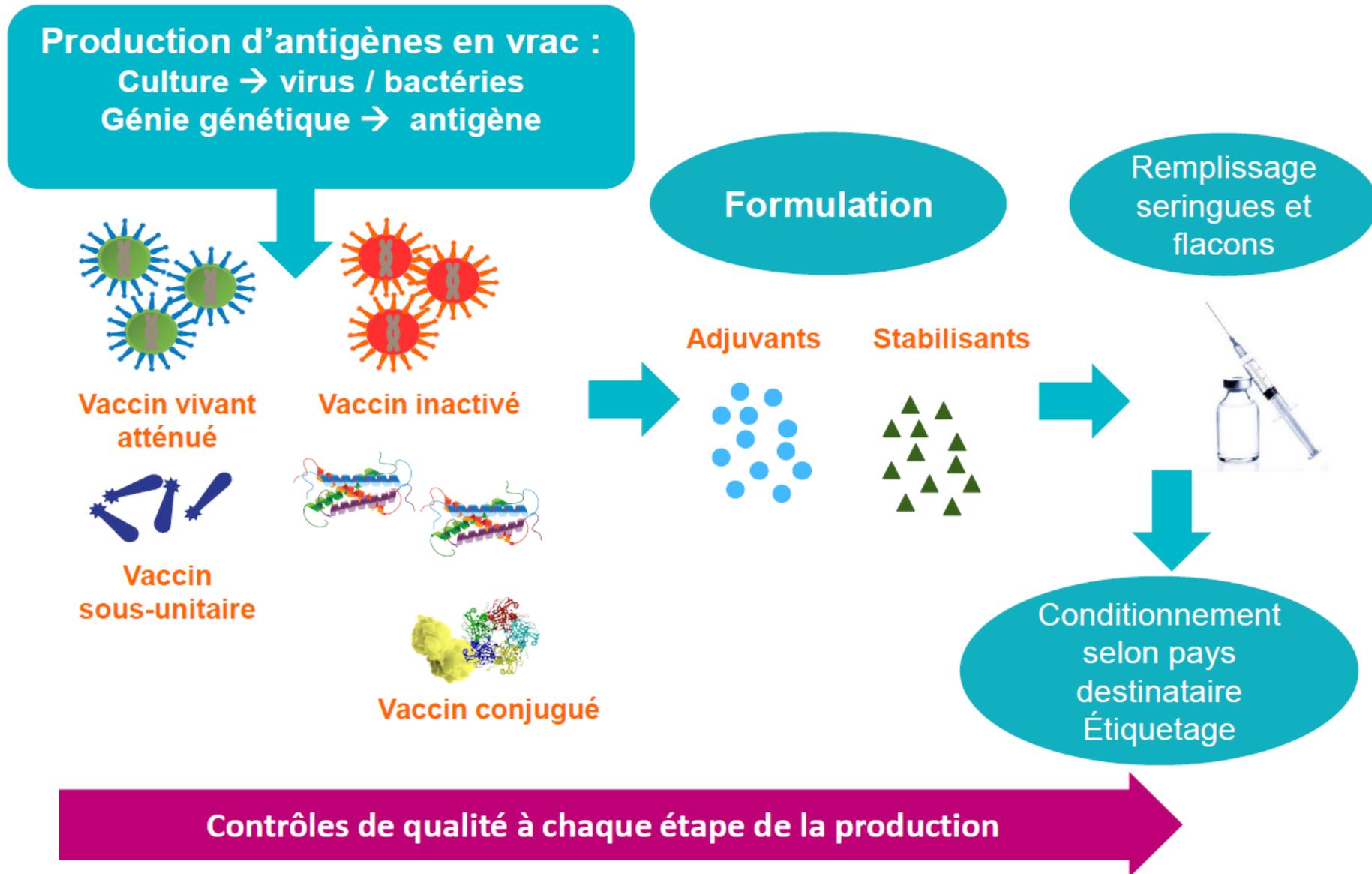


Formulation, remplissage et contrôle de qualité
6 - 10 mois ⁽¹³⁾



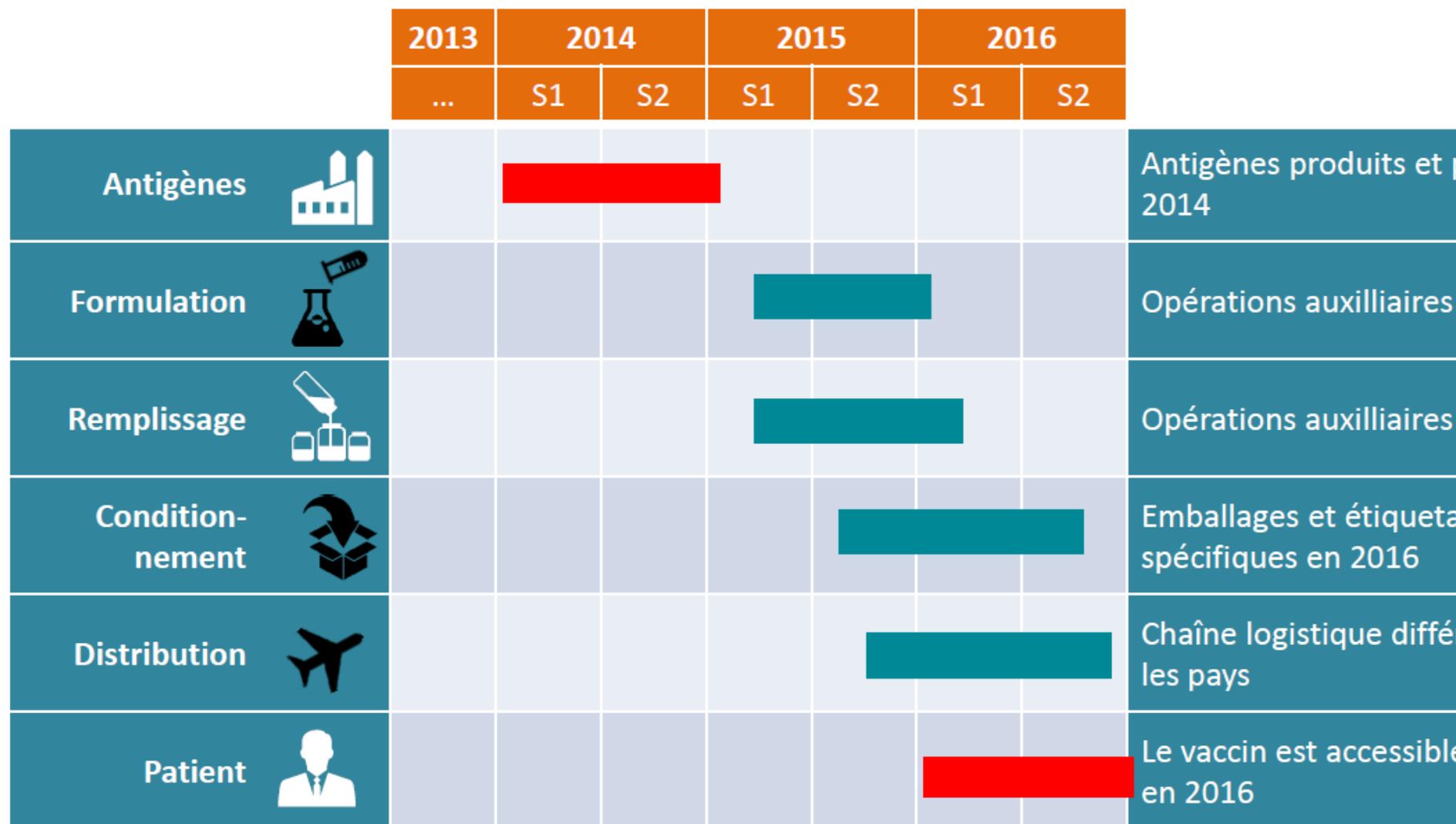
Contrôle de qualité :  Contrôle de producteur  Contrôle du pays exportateur  Contrôle du pays importateur

De la production au conditionnement des vaccins (14)



Exemple de la fabrication d'un vaccin combiné coqueluche

2 ans pour produire → Anticipation sur les besoins 3 ans avant mise à disposition



Des contrôles qualité rigoureux tout au long de la production jusqu'à la distribution (15)

PROCESSUS DE QUALITÉ INTERNE GSK

Fabrication d'un lot de vaccins

- Entre 100 et 500 tests de qualité pour un lot
- 70 % du temps de production dédié aux contrôles qualité

Libération par le fabricant



Distribution vers différents pays



Autorité nationale réglementaire : revue des documents + nouveaux tests[†] → Libération → OK pour distribution

PROCESSUS DE QUALITÉ AU SEIN DU PAYS

Réception auprès du pays destinataire



... transmet la documentation à l'autorité nationale réglementaire

Autorité nationale réglementaire : revue des documents spécifiques + nouveaux tests[†]

Libération

Distribution sur le marché national

Chaque site de fabrication de vaccins doit être approuvé, puis régulièrement inspecté par les autorités réglementaires

FDA – États-Unis



EMA Europe



OMS
préqualification



Audits internes
l'Assurance Qualité

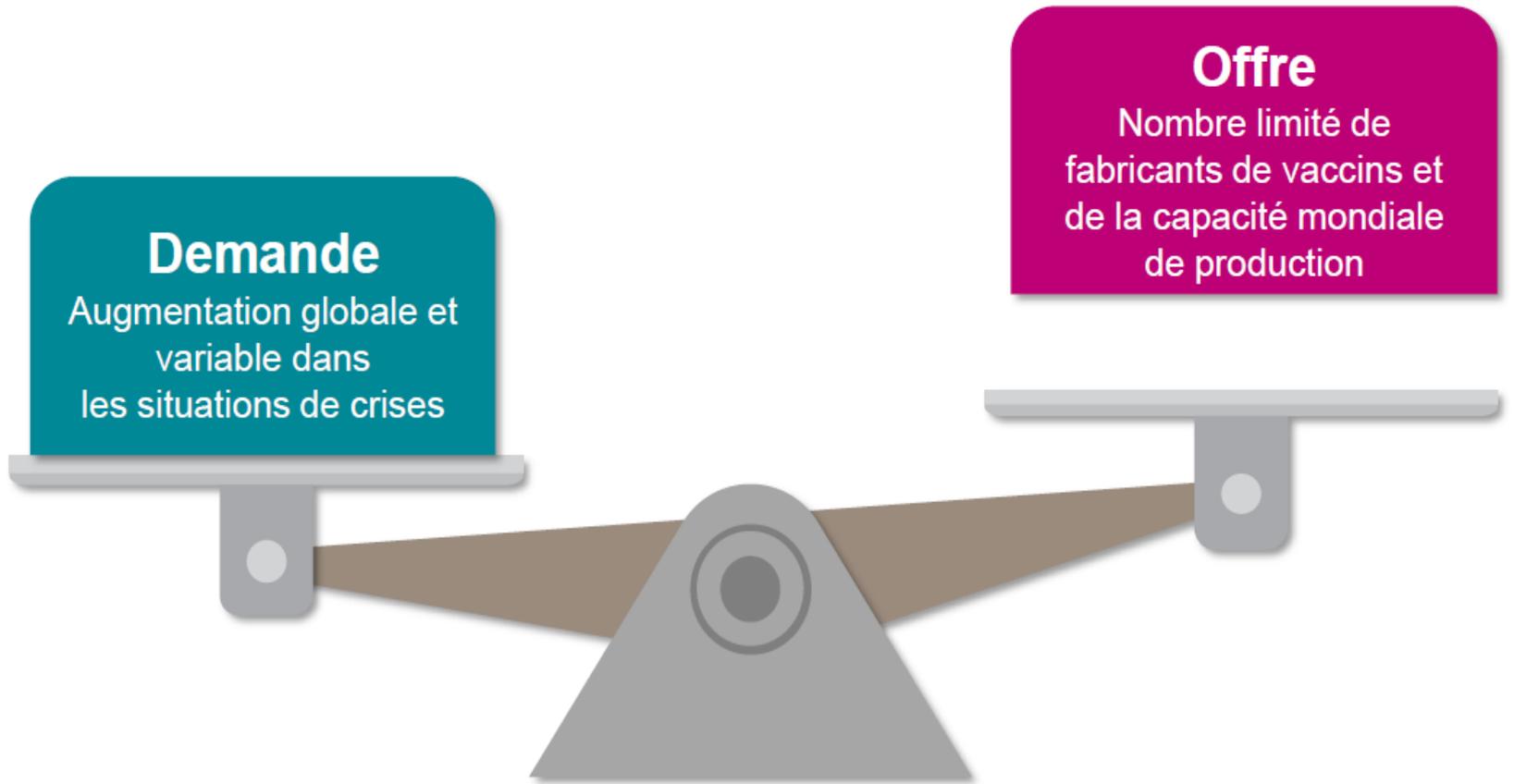
Agences nationales
(ex. : Brésil, Japon,
etc.)



- Il faut en moyenne **5 ans pour construire un nouveau bâtiment.**
- Et au minimum **2 ans** pour avoir l'approbation par les différentes autorités réglementaires.

➤ **Les inspections sont fréquentes.**

Approvisionnement des vaccins : équilibre entre l'offre et la demande ⁽¹⁸⁾



Répondre aux besoins de santé publique

Évaluer au mieux les quantités de vaccins nécessaires est une préoccupation constante des industriels ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Besoins prévisibles

- La structure démographique dans un pays
- Le calendrier vaccinal en vigueur
- Les volumes commandés les années précédentes pour dégager une tendance

Besoins peu/ pas prévisibles

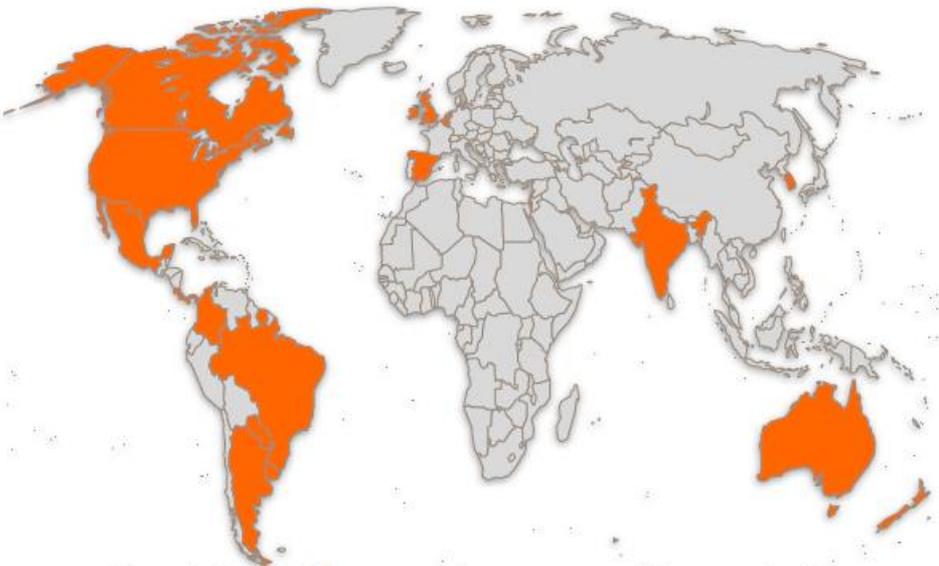
- Les épidémies
- Les évolutions du calendrier vaccinal, avec ajout de doses pour certains vaccins
- Les difficultés d'approvisionnement d'un producteur de vaccins

→ Être informé le plus tôt possible par les autorités de santé des évolutions des recommandations vaccinales permet de minimiser le risque de pénurie

L'exemple de la coqueluche (21-30)

1

Une épidémie de coqueluche...
et de nombreux pays qui font évoluer
simultanément leur calendrier vaccinal



*Depuis 2012, 20 pays ont recommandé la vaccination
contre la coqueluche au cours de la grossesse⁽²¹⁻³⁰⁾.*



**Explosion de la demande mondiale
en vaccins à base de coqueluche**

2

La fabrication de ce type de vaccins est c
2 ans et GSK a dû faire face à
une diminution du rendement des souche



**Nombre limité de producteurs de vaccins
et en capacité de production mondiale**

Comment améliorer la situation ? (16-20)

Laboratoire



Réduire les délais de production, accroître la productivité



Réduire la variabilité des étapes de production



Investir dans les capacités industrielles

Autorités de santé



Mieux anticiper l'évolution des besoins



Harmoniser les contraintes réglementaires nationales et internationales



Tendre vers une harmonisation des calendriers vaccinaux dans l'Union européenne

Vaccinations

◆ Vaccinations

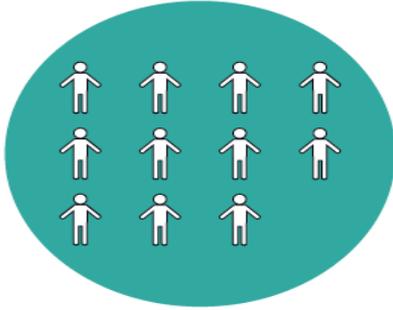
- un des moyens essentiels de prévention des maladies infectieuses et virales, chez l'individu
- Protègent la collectivité et réduisent le risque d'épidémies : notion de couverture vaccinale

◆ Caractères **obligatoires** ou **seulement recommandées** (pas toujours remboursé)

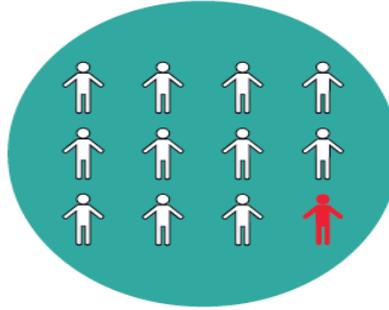
◆ Notion de **calendrier vaccinal**

1. Aucun enfant vacciné

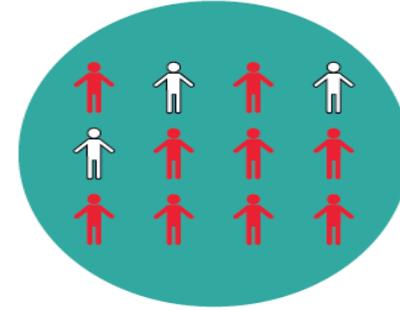
Une classe d'école



Un élève a la rougeole.

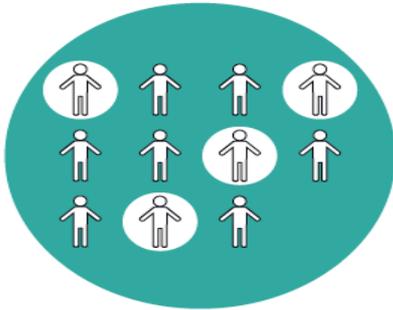


Le résultat : une épidémie de rougeole

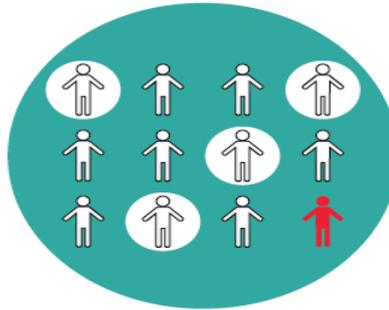


2. Quelques enfants vaccinés

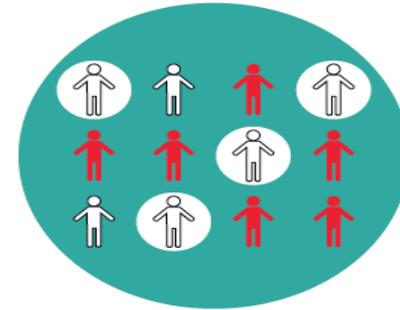
Si quelques enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?

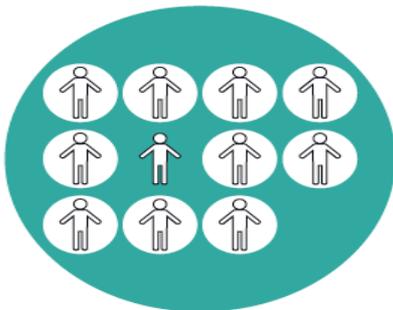


Les enfants vaccinés sont protégés.

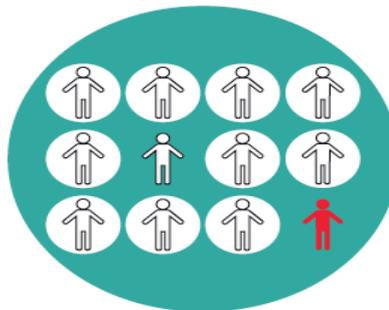


3. Suffisamment d'enfants vaccinés

Si suffisamment d'enfants sont vaccinés.



Que va-t-il se passer ?



Il n'y a pas d'épidémie.

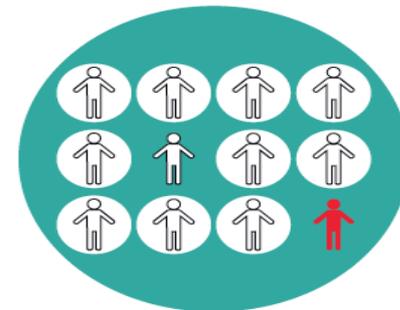


Tableau 2. Impact épidémiologique, en France, des vaccinations introduites dans le calendrier vaccinal du nourrisson avant les années 2000.

Maladie ou infection	Nombre de cas annuel avant l'introduction de la vaccination (*)	Nombre de cas annuel actuel (*)
Diphtérie	45 500 cas déclarés (1945)	0
Tétanos	850 décès déclarés (moyenne 1946-1950)	3 (moyenne 2005-2016)
Poliomyélite paralytique	1 700 cas déclarés (moyenne 1950-1954)	0
Rougeole	500 000 à 600 000 (avant 1980)	40 à 15 000 (2006-2016)
Rubéole chez des femmes enceintes	190 (moyenne 1976-1980)	9 (moyenne 2011-2015)
Méningites à <i>Haemophilus Influenzae</i> b chez les enfants de moins de 5 ans	600 (avant 1990)	< 3 (moyenne 1999-2015)

(*) Année(s) de référence ou période de référence ayant permis d'établir une moyenne du nombre de cas annuel

NB : les données disponibles ne permettent pas, en particulier chez les enfants, de faire figurer la coqueluche, les oreillons et l'hépatite B dans le tableau.

Source : Santé publique France.

Modalités de surveillance de certaines maladies évitables par la vaccination (en complément des données de mortalité), en France.

Maladie ou agent	Déclaration obligatoire	Réseau de médecins sentinelles	Réseau de laboratoires sentinelles	Réseau d'hôpitaux sentinelles	Centre national de référence
Coqueluche				✓	✓
Diphtérie	✓				✓
<i>Hæmophilus influenzae b</i>			✓		✓
Hépatite B	✓				✓
Oreillons		✓			✓
Pneumocoque			✓		✓
Poliomyélite	✓		✓		✓
Rougeole	✓				✓
Rubéole	✓		✓ pendant la grossesse		✓
Tétanos	✓				
Tuberculose	✓				✓

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2021 calendrier simplifié des vaccinations

Vaccinations obligatoires pour les nourrissons

Âge approprié	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

Effets indésirables
Précautions d'emploi
Contre-indications

des Vaccins

Effets indésirables

◆ Locaux (10 à 20 %)

- Douleur, érythème et induration modérés au point d'injection
- abcès aseptiques spontanément curables (très rares)

◆ Réactions inflammatoires générales:

- Réaction fébrile (10 à 15%),
 - ◆ parfois importante (jusqu'à 39°C) cédant spontanément en 24-48h, ou avec paracétamol
 - ◆ Syndrome pseudo-grippal
 - ◆ Convulsions hyperthermiques rares (rougeole)

Effets indésirables

- ◆ Réactions inflammatoires générales (suite)
 - Arthralgies, adénopathies
 - réactions allergiques exceptionnelles (urticaire, crise d'asthme, oedème de Quincke)
- ◆ Développement de la maladie à minima (vaccins vivants, 2 à 5%)

Précautions d'emploi et contre-indications

- ◆ Déficit immunitaire (notamment vaccins vivants)
 - Congénital ou acquis, notamment :
 - VIH ou enfant de mère VIH+
 - Cancer, aplasie médullaire
 - Associations CI : immunosuppresseurs et corticoïdes

- ◆ Affection aiguë ou chronique évolutive

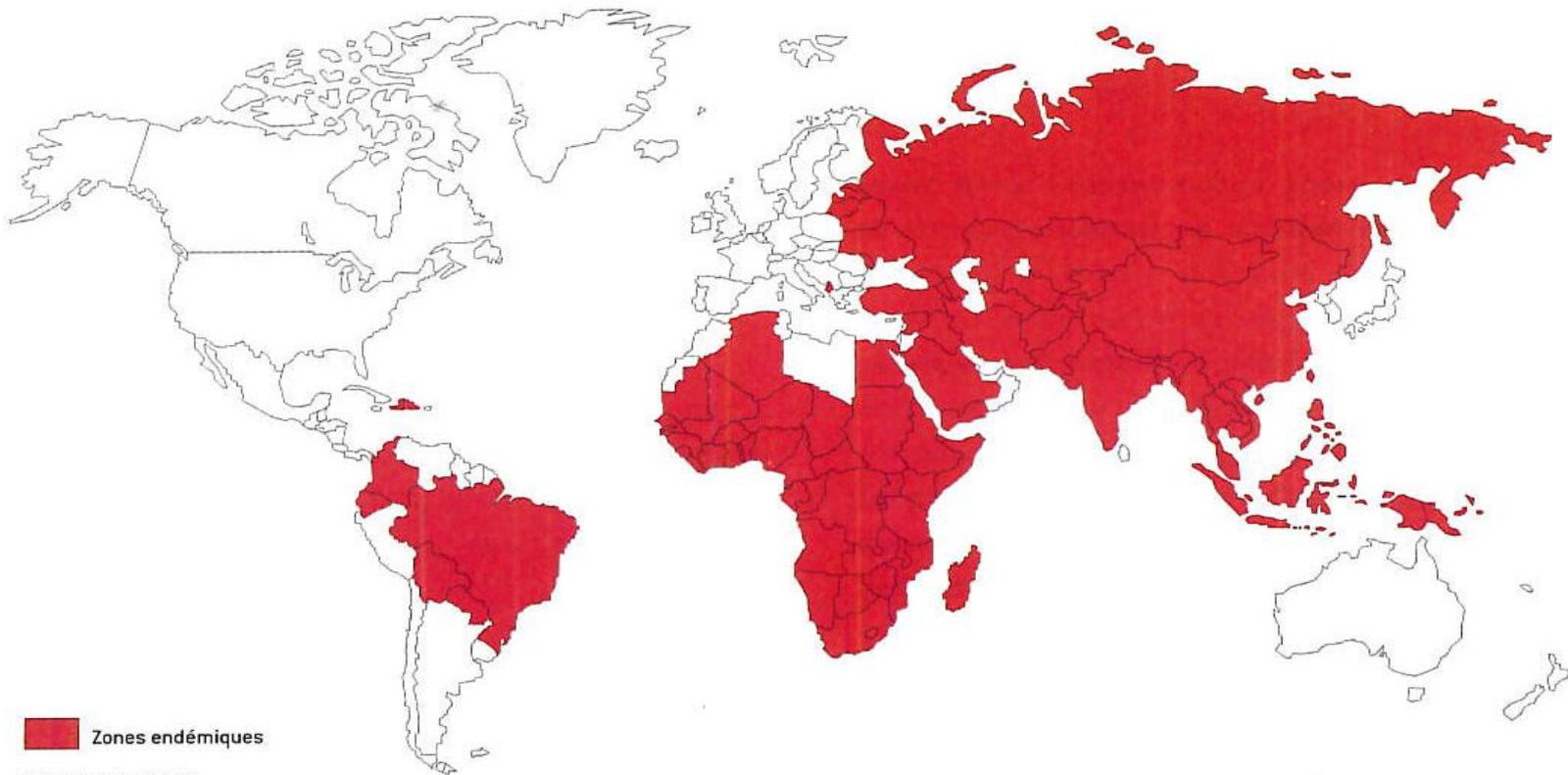
- ◆ Injection de γ -globulines dans les 6 semaines précédentes ou les 2 semaines suivantes (inactivation du vaccin)

- ◆ Allergie aux protéines de l'oeuf ou à la néomycine pour vaccins cultivés sur embryon de poulet (oreillons, fièvre jaune,

Vaccination antidiphtérique

DIPHTÉRIE

La diphtérie n'a pas disparu. Des foyers épidémiques existent toujours dans le monde.



CDC, Yellow Book 2012

Bacille *Corynebacterium diphtheriae*



Angine avec membranes → obstruction du larynx et paralysie du palais puis des muscles respiratoires → décès par asphyxie

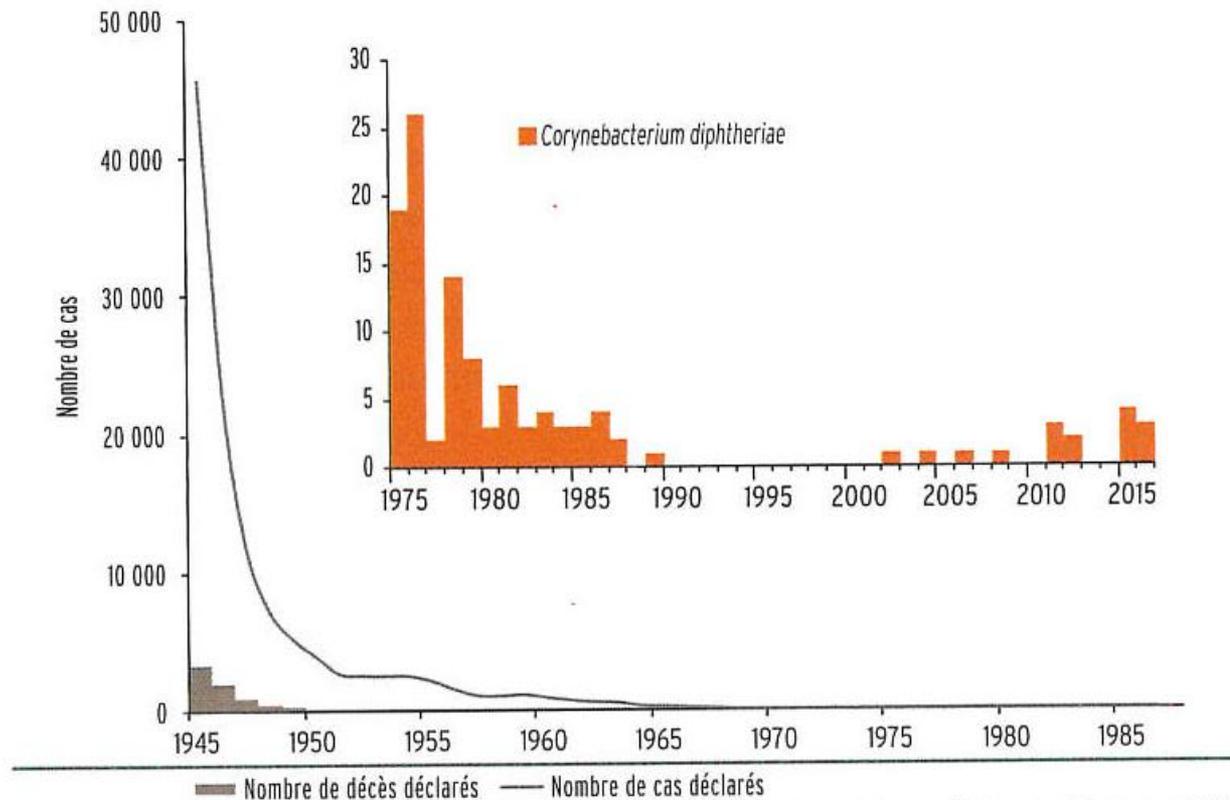
La diphtérie se transmet par voie aérienne lors de la toux.

La gravité de la maladie est liée au risque d'asphyxie et d'atteinte du cœur et du système nerveux.

Diphthérie

En France :

- 45 541 cas en 1945 (30% de décès)
- 100 cas en 1968
- 0 cas de 1990 à 2002



Sources : Déclarations obligatoires, Santé publique France, Causes médicales de décès, Insem, CépiDc

Vaccin antidiphtérique

- ◆ Anatoxine diphtérique purifiée contenant 2 UI/dose
- ◆ Protection absolue contre la diphtérie
- ◆ 3 injections puis rappel à 1 an
- ◆ Rappels recommandés tous les 10 à 20 ans à dose atténuée
- ◆ Prévention conjuguée de diphtérie, tétanos et poliomyélite : REVAXIS
- ◆ Vaccin compatible avec γ -globulines et tous les vaccins
- ◆ Voie IM ou SC

Vaccin antitétanique

TÉTANOS

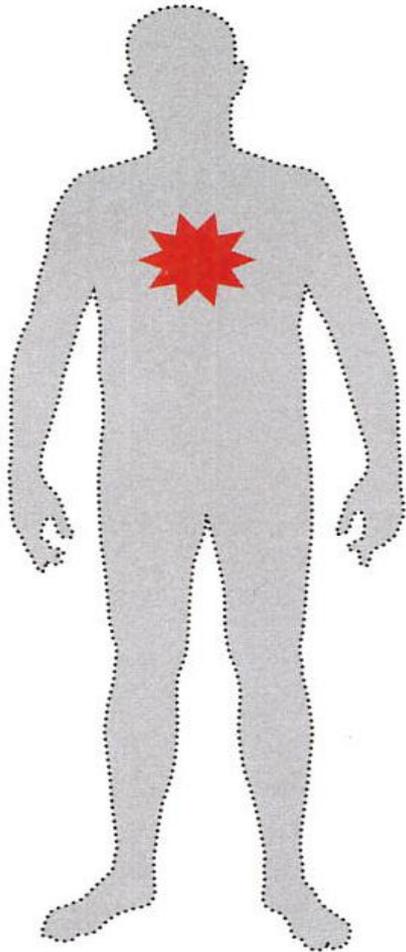
Le tétanos est une maladie grave, souvent mortelle.



Le tétanos est cosmopolite ⁽¹⁾.

Bacille *Clostridium tetani*

- spores dans la terre, intestin des mammifères
- Contamination sanguine (blessure, morsure, égratignure, écharde...)
- Libère des neurotoxines → fixation irréversible au tissu nerveux → contractures musculaires (épuisement de l'effet après 3 semaines)



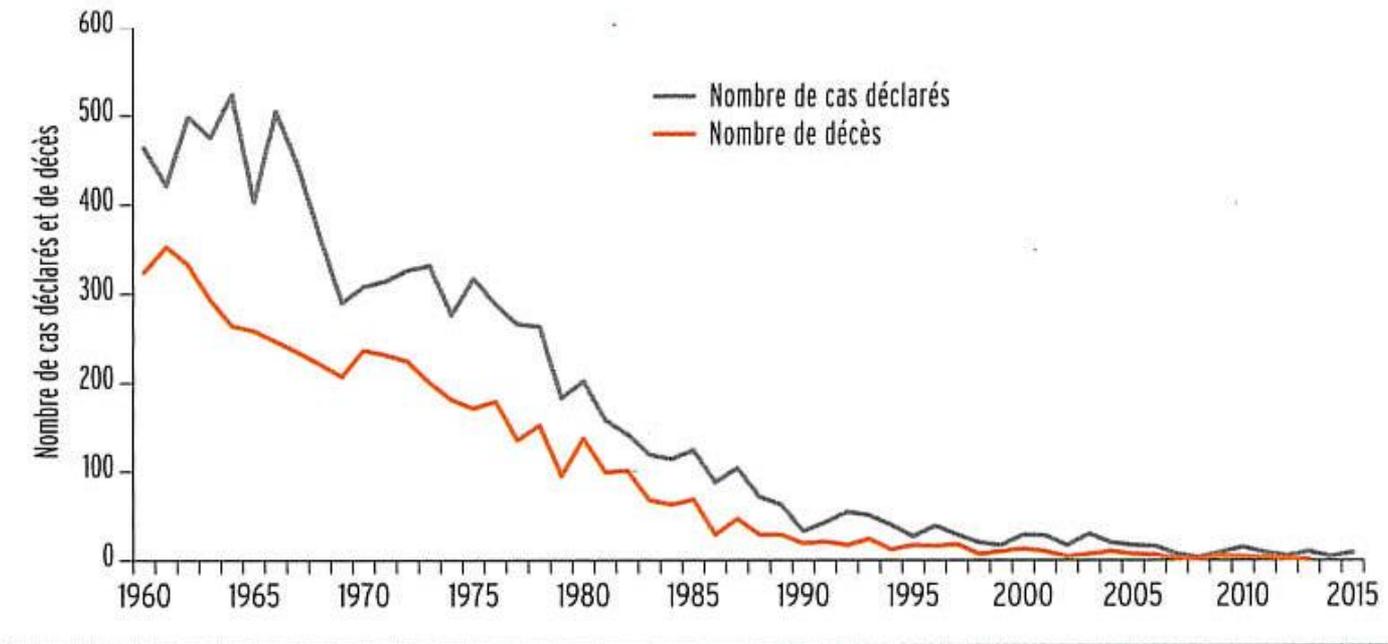
Les plaies constituent la porte d'entrée habituelle du bacille tétanique.

La gravité de la maladie est surtout liée à l'atteinte des muscles respiratoires. Elle fait courir aux patients un risque de mort par asphyxie.

Tétanos

En France

- 1000 décès en 1945, 369 cas dont 171 décès en 1975
- \approx 50 cas par an (20 cas en 2004)
- 100 000 décès annuels dans le monde de tétanos néonatal



Sources : Déclarations obligatoires, Santé publique France, Causes médicales de décès, Insem, CépiDc

Vaccin anti-tétanique

- ◆ Anatoxine tétanique purifiée et concentrée
- ◆ Protection absolue contre le tétanos dès la 2ème injection, rappels tous les 10 à 20 ans chez l'adulte
- ◆ Prévention conjuguée de diphtérie, tétanos et poliomyélite : REVAXIS
- ◆ Compatible avec γ -globulines et tous les vaccins
- ◆ Injections IM ou SC

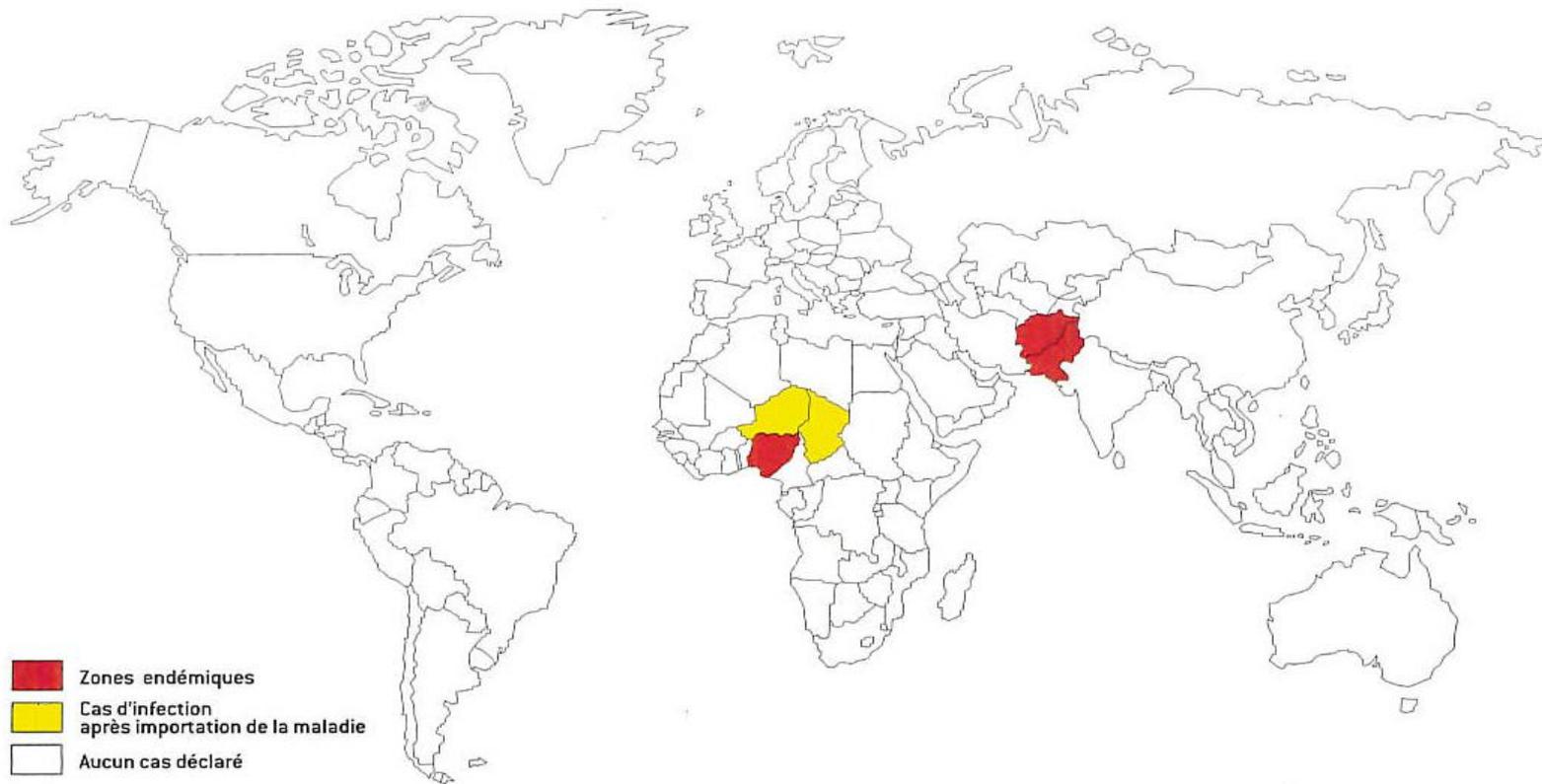
Vaccination antitétanique

Plaies (traitement antitétanique)			
Type de blessure	Sujet avec rappel < 10 ou 20 ans	Sujet avec rappel > 20 ans	Sujet non vacciné ou vaccin en cours
Blessure propre superficielle	Aucun tt antitétanique	Rappel vaccinal simple	Vaccin antitétanique complet
Blessure propre mais profonde avec risque de tétanos	Aucun tt antitétanique	Rappel vaccinal + 250 UI d'Ig G antitétanique	Vaccin antitétanique complet + 250 UI d'Ig G antitétanique
Débridement tardif ou incomplet avec risque de tétanos	Rappel vaccinal simple	Rappel vaccinal + 500 UI d'Ig G antitétanique	Vaccin antitétanique complet + 500 UI d'Ig G antitétanique

Vaccin antipolio

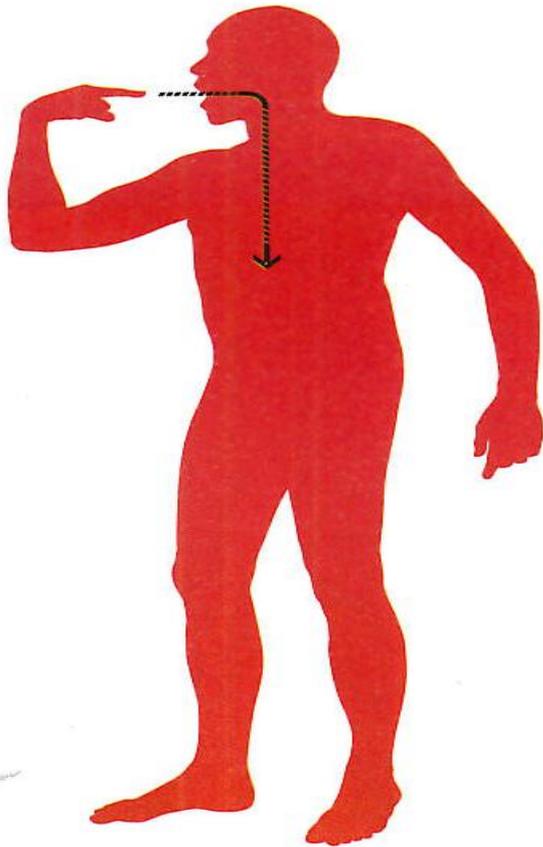
POLIOMYÉLITE

Grâce à la vaccination, la poliomyélite pourrait être une des prochaines maladies éradiquées dans le monde.



Global Polio Eradication Initiative, 2012

Poliovirus



- Maladie virale aigüe due au poliovirus qui détruit les neurones moteurs de la moëlle épinière et les noyaux moteurs des nerfs craniens
- Provoque une paralysie des muscles innervés par ces neurones, puis une atrophie musculaire partiellement réversible (séquelles)

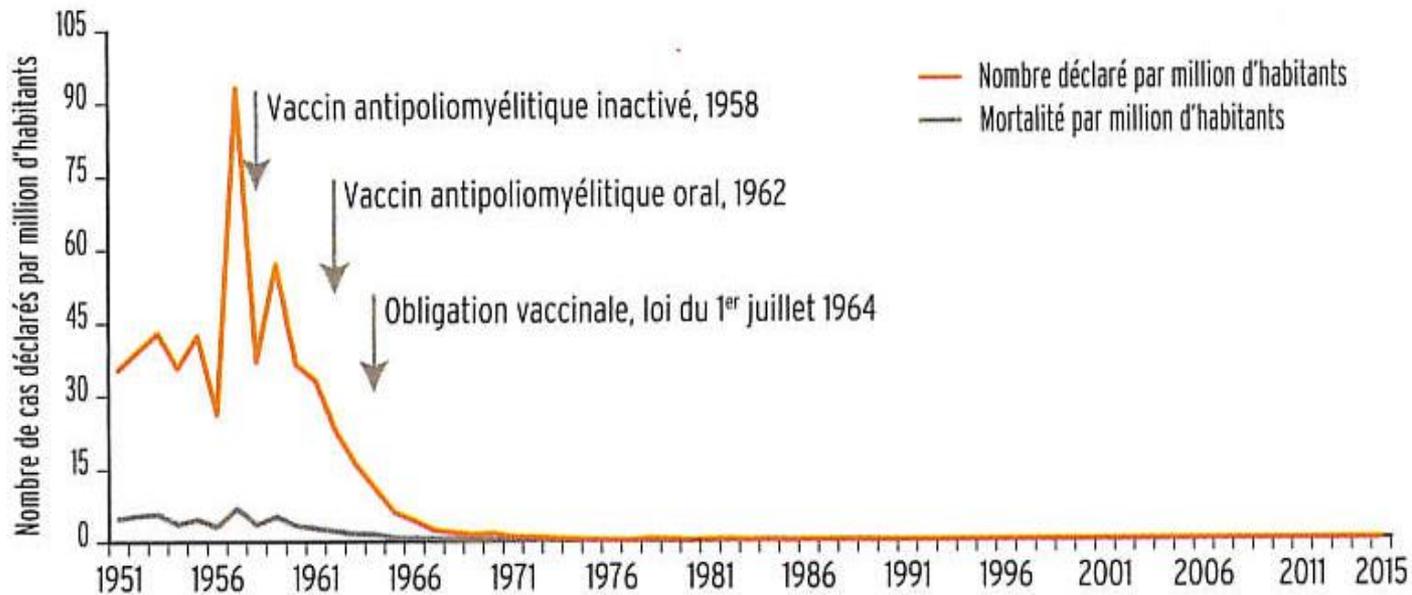
La contamination se fait principalement par voie digestive.

La poliomyélite, en atteignant la moelle épinière, est à l'origine d'une paralysie des muscles.

Poliomyélite

En France

- 2000 cas en 1950
- 1 cas importé en 1995



Sources : Déclarations obligatoires, Santé publique France, Causes médicales de décès, Insem, CépiDc

Vaccin antipolio **buvable**

- ◆ Vaccin viral vivant atténué préparé à partir des 3 types de poliovirus
- ◆ Protection absolue dès la première prise orale et persiste au moins 5 ans après le 1er rappel
- ◆ Utilisé dans les pays défavorisés (faible coût) : inactivation en période d'inactivation intestinale par un autre virus
- ◆ Vaccin POLIO ORAL (non commercialisé en France)

Vaccin antipolio injectable

- ◆ Vaccin viral inactivé à partir des 3 types de poliovirus
- ◆ 3 injections puis rappel à 1 an, rappels recommandés tous les 10 ans
- ◆ Protection absolue dès la 2ème injection et persiste au moins 5 ans après le 1er rappel
- ◆ Vaccin non associé : IMOVAX POLIO
- ◆ Vaccins combinés
- ◆ compatible avec γ -globulines et vaccins contre tétanos, diphtérie, coqueluche, typhoïde, tuberculose, rougeole, rubéole, oreillons, fièvre jaune

Vaccin anticoquelucheux

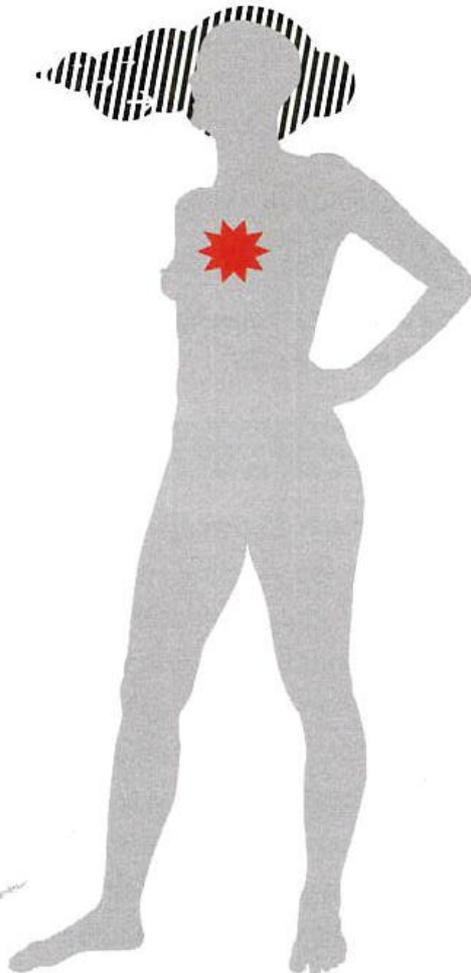
COQUELUCHE

Sa gravité tient au risque de complications et de mortalité chez le nourrisson.



La coqueluche est cosmopolite ⁽¹⁾.

bacille *Bordetella pertussis*



Toux caractéristique : violente quinte, pause respiratoire, cyanose, reprise inspiratoire bruyante

Complications : épuisement, asphyxie, encéphalite

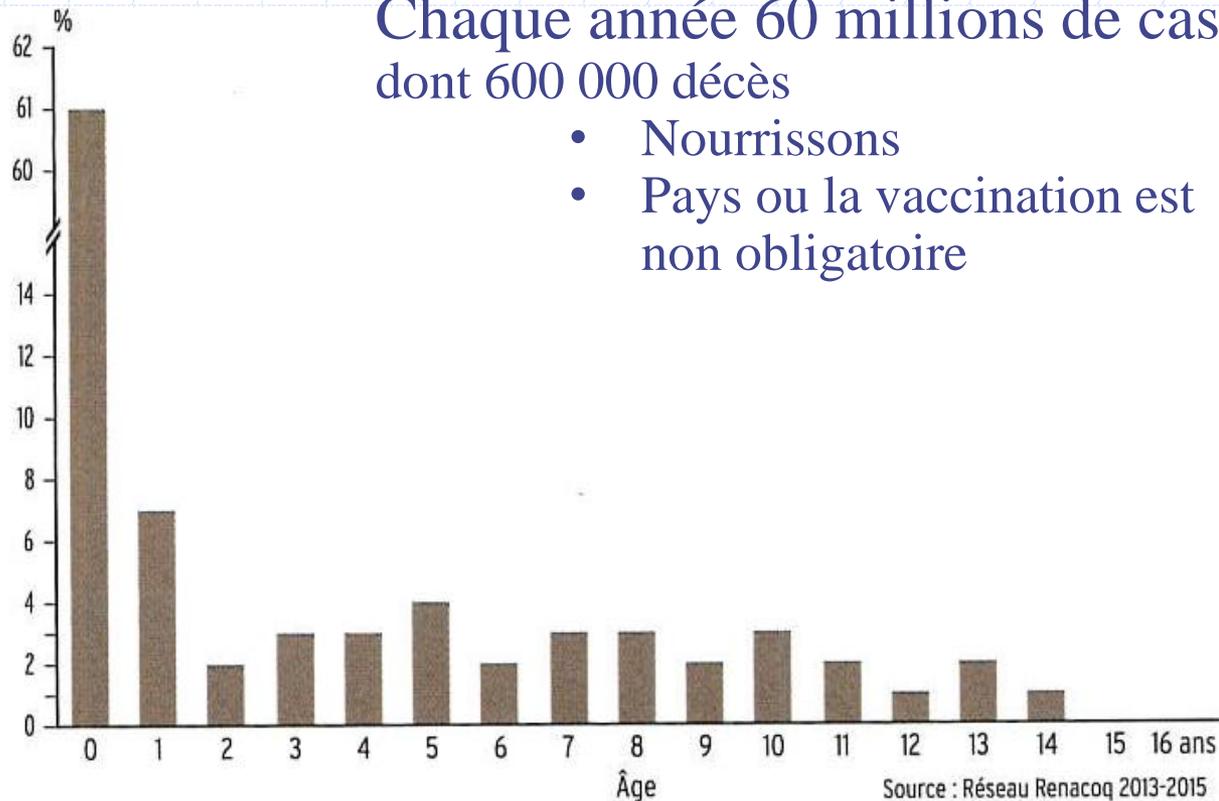
La contamination se fait par voie aérienne lors de contacts directs avec des personnes infectées.

Les complications sont pulmonaires et neurologiques. Le risque de mortalité existe en particulier chez le nourrisson de moins de 6 mois.

Répartition par âge en France

Chaque année 60 millions de cas
dont 600 000 décès

- Nourrissons
- Pays où la vaccination est non obligatoire



Vaccin anticoquelucheux

- ◆ Vaccin inactivé
- ◆ Vaccin acellulaire
- ◆ Protection dans 95% des cas dès la 2ème injection et persistant environ 10 ans après le rappel mais diminue nettement après 12 ans
- ◆ Vaccination recommandée avant 24 mois, puis chez l'adolescent et les adultes en contact avec les nourrissons (prévention de contamination)
- ◆ Vaccin associé : IM ou en SC

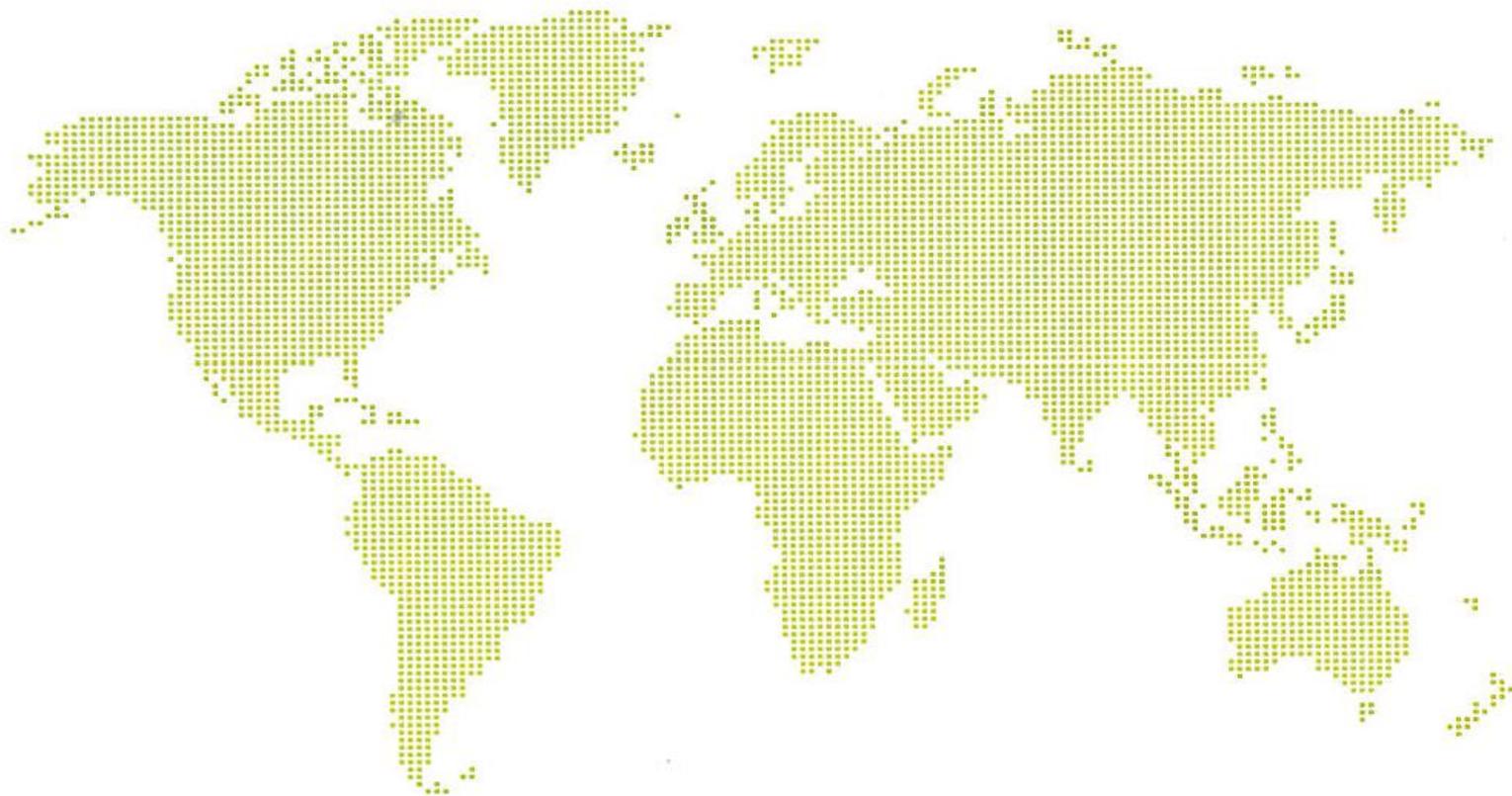
Vaccin anticoquelucheux : précautions d'emploi et int med

- ◆ Parfois des réactions importantes exceptionnelles : fièvre, convulsions, état de choc, encéphalite
- ◆ Administration préventive d'anti-pyrétique
- ◆ Vaccin compatible avec les gammaglobulines, BCG, vaccins contre tétanos, poliomyélite et la diphtérie

Vaccin antihaemophilus influenzae type B

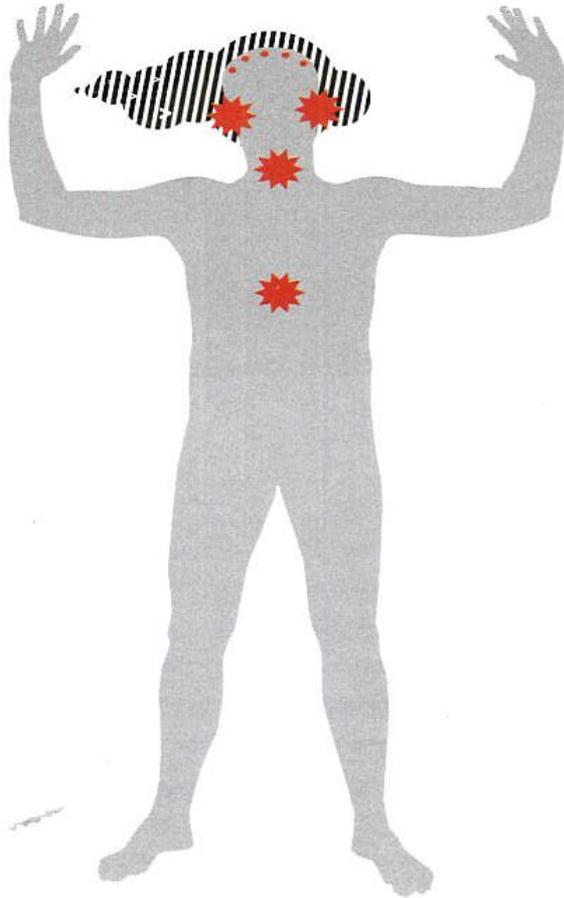
Hib Infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Avant de disposer d'un vaccin, cette bactérie était en France la première cause des méningites graves du nourrisson.



Les infections à Hib sont cosmopolites ⁽¹⁾.

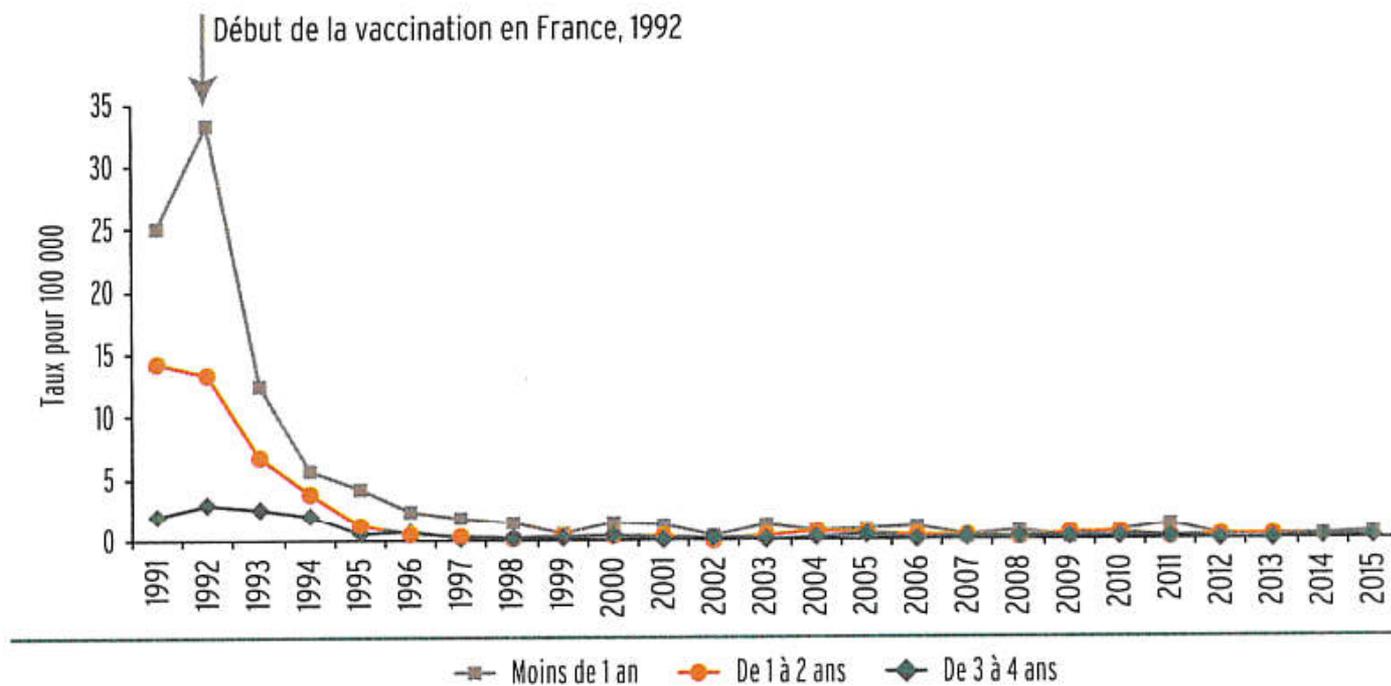
Haemophilus influenzae



La bactérie responsable des infections invasives à Hib se transmet par voie aérienne.

Les principales complications sont les méningites, les épiglottites, les septicémies et les pneumonies.

Incidence des infections Hib



Source : réseau Epibac, Santé publique France

Vaccin antihaemophilus influenzae type B

- ◆ Vaccin constitué du polyside constituant la capsule de l'Haemophilus influenzae type B couplé avec une protéine porteuse, l'anatoxine tétanique.
- ◆ Prévention chez le nourrisson à partir de 2 mois et l'enfant de moins de 5 ans des infections invasives à Haemophilus influenzae de type B (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...)

Vaccin antihaemophilus influenzae type B

- ◆ Vaccin non associé : ACT HIB, HIBEST
- ◆ Vaccin associé
- ◆ Injections IM ou SC
- ◆ 3 injections : 2 mois, 4 mois, 11 mois
- ◆ Vaccin compatible avec les vaccins contre la coqueluche, la diphtérie, la polio et le tétanos

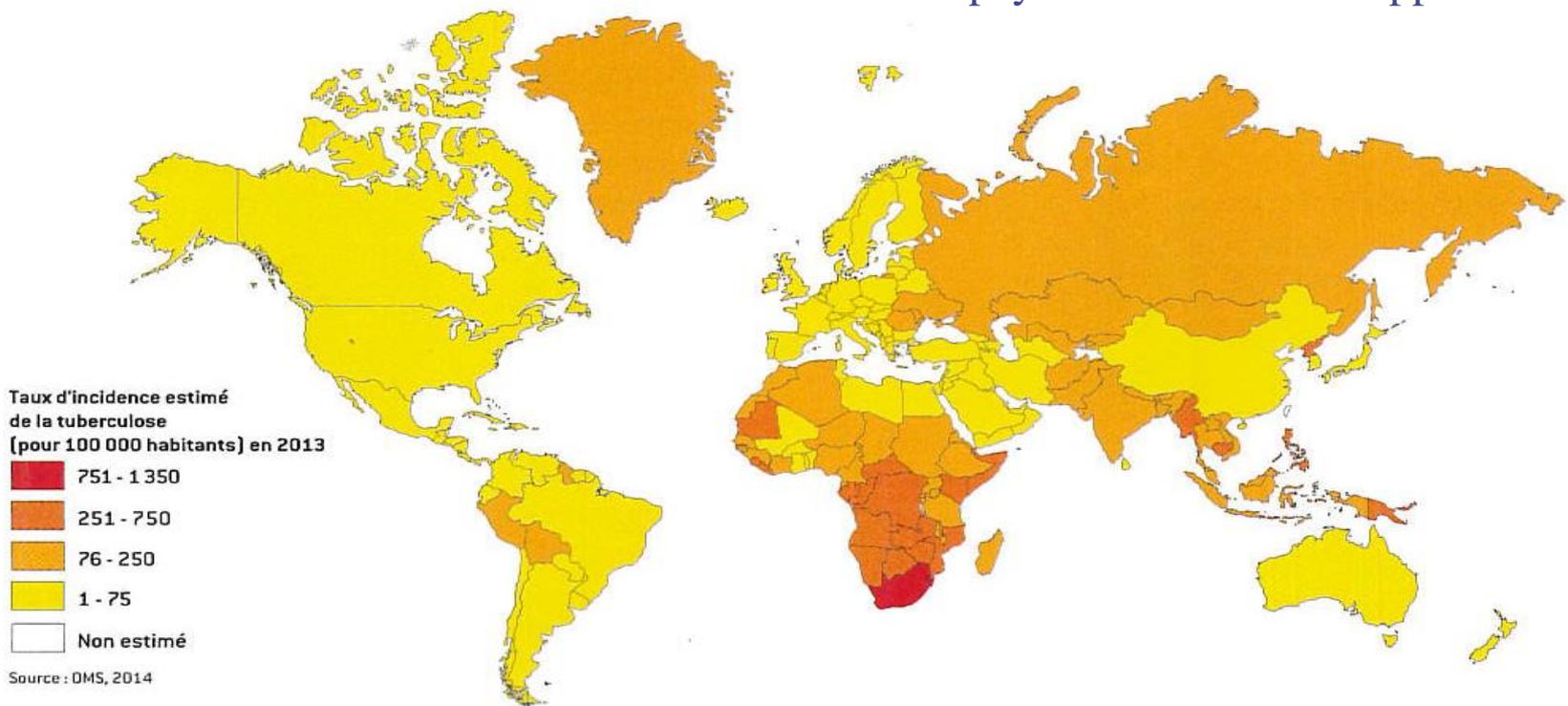
Vaccin antituberculeux

N'est plus obligatoire depuis 2007
mais fortement recommandé

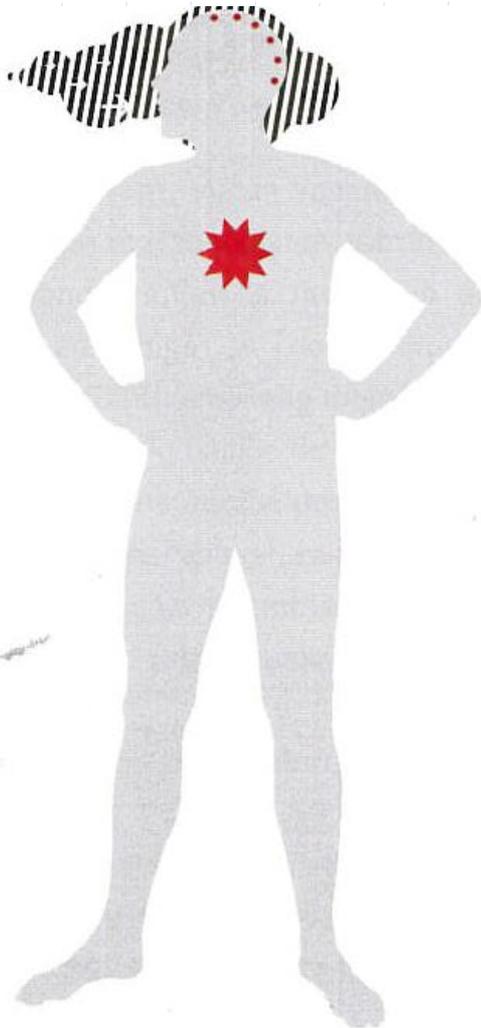
TUBERCULOSE

En France, 5 000 cas de tuberculose sont encore déclarés chaque année, avec de grandes variations régionales.

9 millions de personnes atteintes dans le monde
90 % dans les pays en voie de développement



Mycobacterium tuberculosis



Maladie très contagieuse due à une infection à *Mycobacterium tuberculosis* (expectoré lors des éternuements et quintes de toux)

Infection pulmonaire, le tissu infecté se nécrose. Le bacille peut rester quiescent dans des cavernes pulmonaires.

La contamination est interhumaine et se fait par voie aérienne.

Les complications les plus graves chez le nourrisson sont la méningite tuberculeuse et la miliaire tuberculeuse^[2].

Complications graves polyviscérales par dissémination sanguine : tuberculose miliaire, osseuse, rénale, péricardite

Vaccin anti-tuberculeux ou BCG

- ◆ Vaccin **vivant atténué**
- ◆ Indication : Traitement préventif de la tuberculose (infection à *Mycobacterium tuberculosis*)
- ◆ Mode d'action : Le vaccin contient un bacille d'origine bovine : *Mycobacterium bovis* autrement appelé Bacille de Calmette et Guérin (BCG) sous sa forme atténuée.

Vaccin anti-tuberculeux ou BCG

◆ Réaction attendue après vaccination par BCG

- **induration** au site d'injection,
- Puis lésion locale pouvant s'ulcérer quelques semaines plus tard
- cicatrisation après quelques mois, laissant une petite cicatrice plate.
- parfois développement d'un ganglion lymphatique régional de moins de 1 cm.

Vaccin anti-tuberculeux ou BCG

◆ Durée d'immunisation :

- En principe, à vie
- Test à la tuberculine permet de détecter le besoin d'un rappel
- Attention : négativation du test si
 - ◆ Autre vaccination en cours
 - ◆ Maladie virale active

◆ Interactions médicamenteuses : peut être associée à n'importe quelle autre vaccination. (vacciner dans un bras différent de celui choisi pour le BCG et ce pendant 3 mois).

BCG : modalités pratiques

- ◆ Administration sous-cutanée
- ◆ Conservation au réfrigérateur (2 à 8°C).
Une fois reconstituée (mélange poudre et liquide), la solution doit être injectée dans les 4 heures.
- ◆ Disponible sans ordonnance
- ◆ Spécialité : BCG SSI

BCG : Pourquoi est-il recommandé ?

◆ Non obligatoire car

- Ne protège pas à 100 %
- Mal toléré

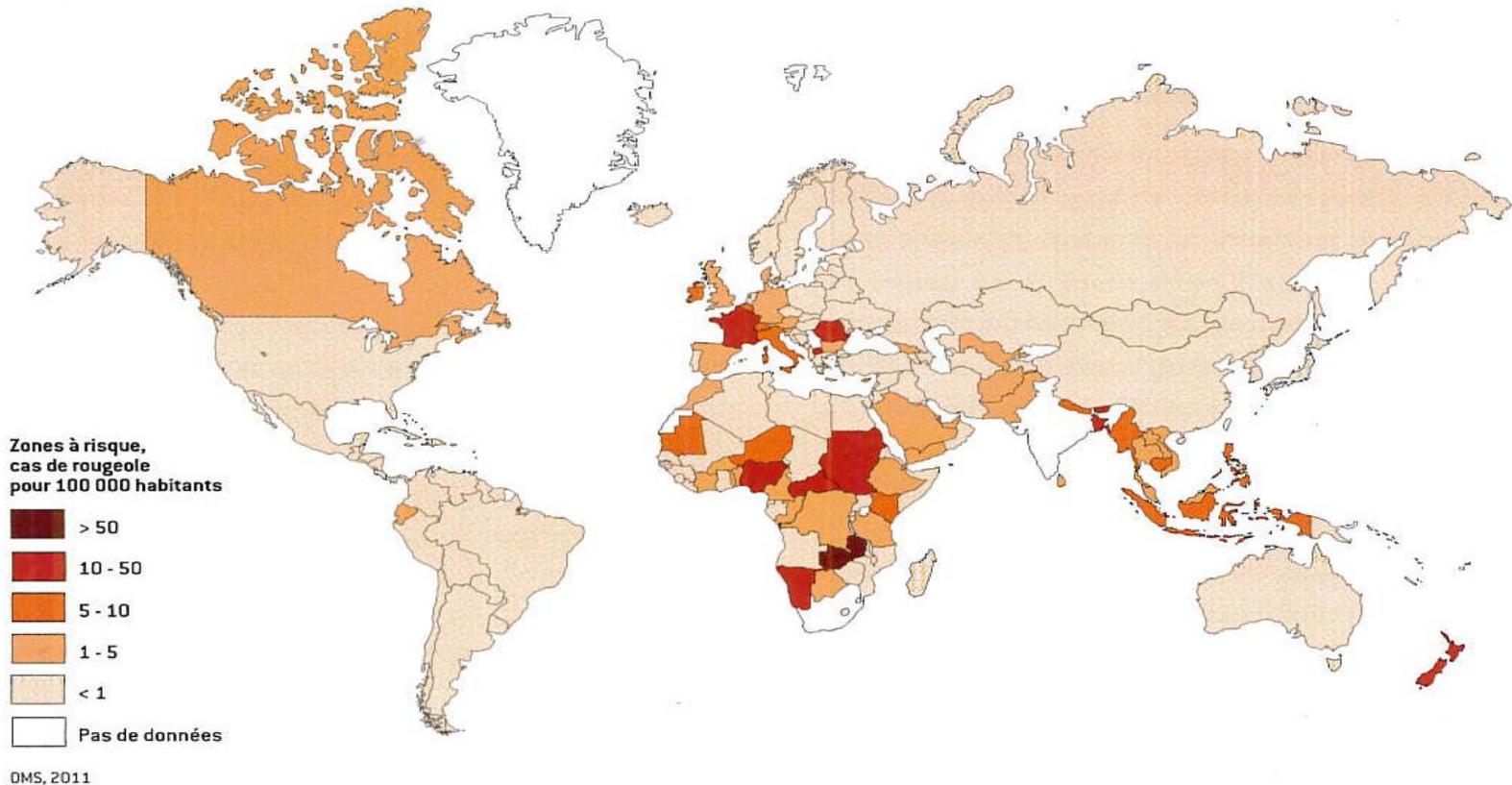
◆ Mais

- 1,5 millions de morts par tuberculose dans le monde chaque année
- Protège des formes graves, en particulier chez les enfants

Vaccin antirougeoleux

ROUGEOLE

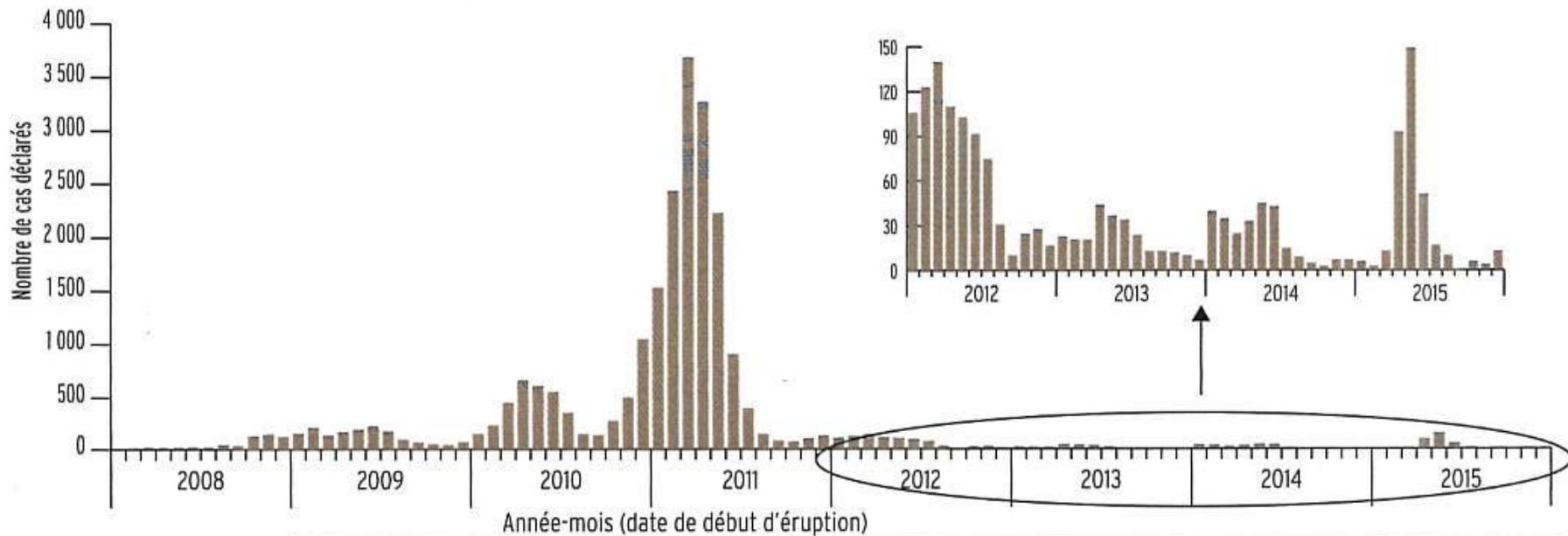
Entre 2008 et 2012, une importante épidémie de rougeole a atteint près de 24 000 personnes en France.



500 000 décès/an dans le monde (données OMS)
pays défavorisés +++
APHAL - Mars 2022

Incidence en France

331 000 cas en France en 1986 contre 4 448 cas en 2004



Source : Déclarations obligatoires, Santé publique France

Paramyxovirus

Maladie contagieuse de l'enfant due à un *Paramyxovirus* (transmission respiratoire)

Fièvre importante, rhinite, conjonctivite, visage bouffi, éruption muqueuse (bouche), puis éruption cutanée de macules et plaques rouges

Complications pulmonaires, neuropsychiques, malformations foetales



La contagion est interhumaine et se fait par voie aérienne.

En cas de complications, les poumons et le cerveau peuvent être atteints.

Vaccin antirougeoleux

- ◆ Vaccin viral vivant atténué préparé sur des cellules d'embryons de poulet
- ◆ Vaccin non associé (ROUVAX)
- ◆ Vaccin associé (ROR VAX ou PRIORIX)

- ◆ Couverture vaccinale en France 87 %
- ◆ 2 doses recommandées avant 24 mois (pas de rappel)
- ◆ Rattrapage possible (2 doses) jusqu'à 28 ans (sous contraception)

Vaccin antiourlien

OREILLONS

Les complications sont surtout graves chez les adolescents et les adultes.



Les oreillons sont cosmopolites ⁽¹⁾.

Paramyxovirus



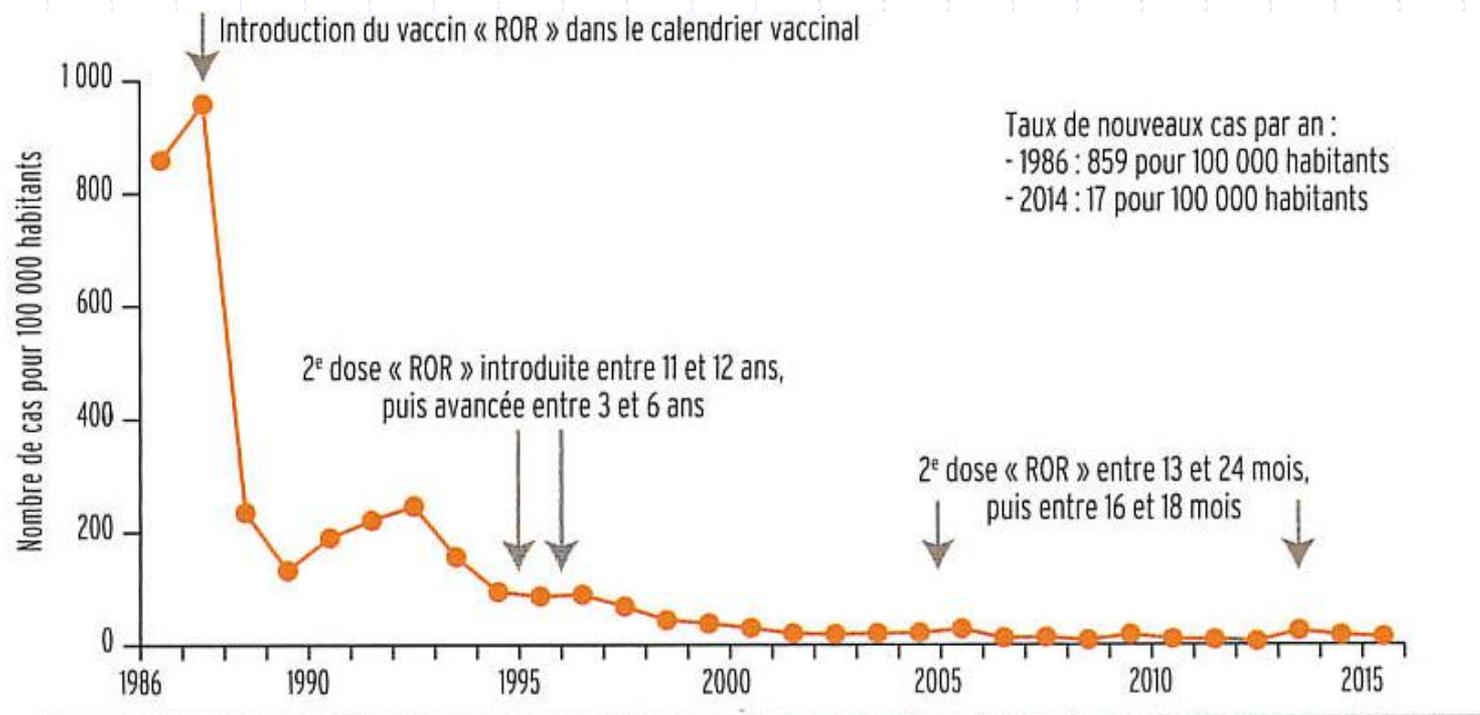
Maladie extrêmement contagieuse due à un *Paramyxovirus* (transmission respiratoire)
Inflammation douloureuse des glandes parotides

Inflammation douloureuse des glandes parotides
Complications dans 15 à 20 % des cas

La transmission de la maladie est directe et par voie aérienne.

En cas de complication, les testicules, les ovaires, le pancréas, les méninges ou le cerveau peuvent être touchés.

Incidence en France



Source : Réseau Sentinelles, rapport annuel 2014

Vaccin antiourlien

- ◆ Vaccin viral vivant atténué
- ◆ Protection absolue en 15 jours et persistant au moins 10 ans
- ◆ vacciner avant la puberté tous les enfants (dont les garçons en systématique)
- ◆ Vaccin associé (ROR VAX ou PRIORIX)
- ◆ Vaccin compatible avec vaccins contre coqueluche, tétanos, diphtérie, rougeole, rubéole, polyomyélite et BCG

Vaccin antirubéoleux

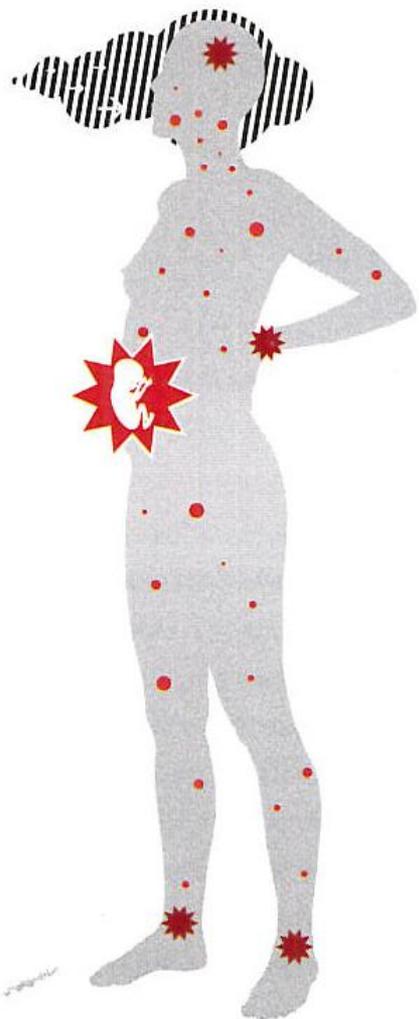
RUBÉOLE

La rubéole est un vrai danger pour la femme enceinte et son futur bébé.



La rubéole est cosmopolite ⁽¹⁾.

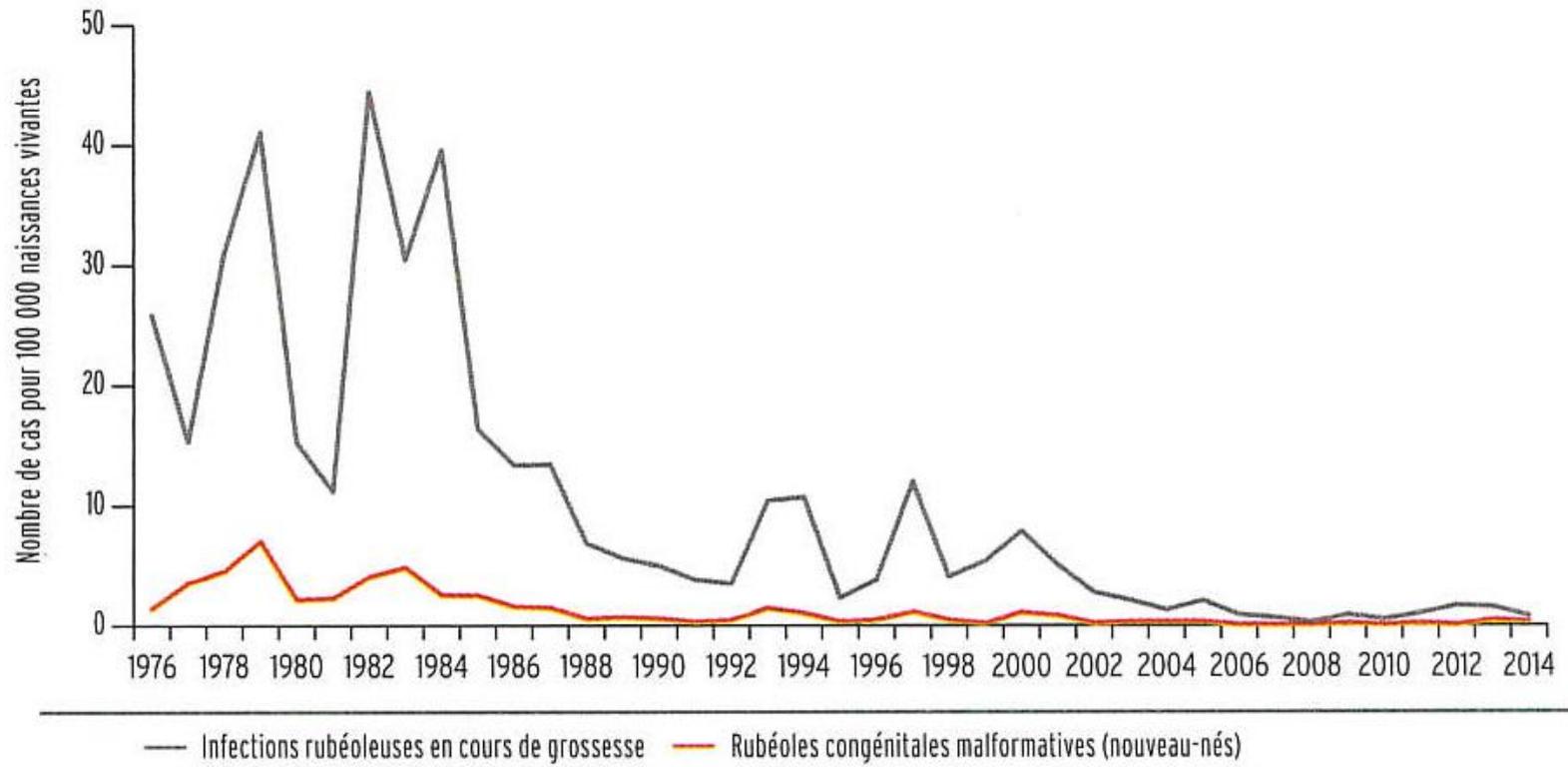
Virus de la Rubéole



La transmission de la rubéole se fait par voie aérienne et, dans le cas de rubéole congénitale, par le passage du virus à travers le placenta.

Des complications peuvent concerner les articulations ou le cerveau.
La rubéole congénitale entraîne de multiples malformations pour le fœtus [cardiaques, oculaires, auditives, retards mentaux].

Rubéole congénitale



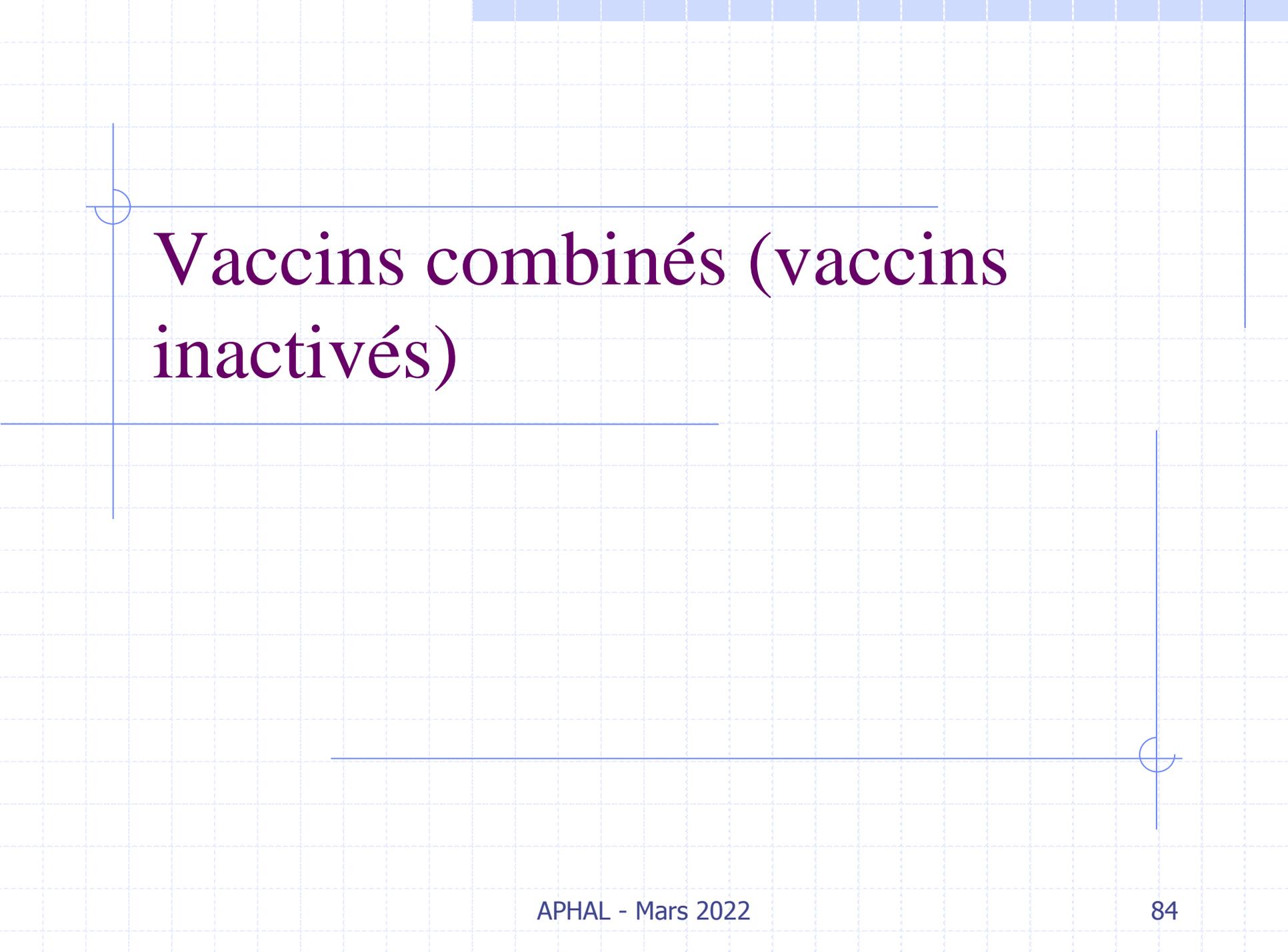
Source : Réseau Rénarub, Santé publique France

Vaccin anti-rubéoleux

- ◆ Vaccin viral vivant atténué, correspondant à un virus multiplié sur cellules d'embryons de canards ou sur cellules diploïdes humaines.
- ◆ Il est utilisé pour l'immunisation des enfants, des adolescentes et des femmes non enceintes non immunisées (absence d'anticorps dans le sérum) en âge de procréer.
- ◆ Vaccin associé : ROR Vax, PRIORIX

Vaccin antirubéoleux

- ◆ Vaccination de tous les enfants avant la puberté (dont les filles en systématique)
- ◆ Injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire
- ◆ Protocole : Première injection à 12 mois puis un rappel à 18 mois. Pour les enfants de plus 6 ans non vaccinés, une seule injection suffit.



Vaccins combinés (vaccins inactivés)

Vaccins combinés :

◆ vaccins trivalents

- DT POLIO : tétanos, poliomyélite, diphtérie
- REVAXIS : tétanos, poliomyélite, diphtérie à 2UI/dose
- ROR : rougeole, oreillons, rubéole

◆ vaccins tétravalents

- INFANRIX TETRA / TETRAVAC : tétanos, poliomyélite, diphtérie, coqueluche
- REPETAX / BOOSTRIX TETRA : tétanos, poliomyélite, diphtérie à 2UI/dose, coqueluche

Vaccins combinés :

◆ vaccins pentavalents

- INFANRIX QUINTA : tétanos, poliomyélite, diphtérie, coqueluche et Haemophilus type B
- PENTAVAC : tétanos, poliomyélite, diphtérie, coqueluche et Haemophilus type B

◆ vaccins hexavalents

- INFANRIX HEXA : tétanos, poliomyélite, diphtérie, coqueluche, Haemophilus type B et hépatite B

Vaccination : êtes-vous à jour ?

2021 calendrier simplifié des vaccinations

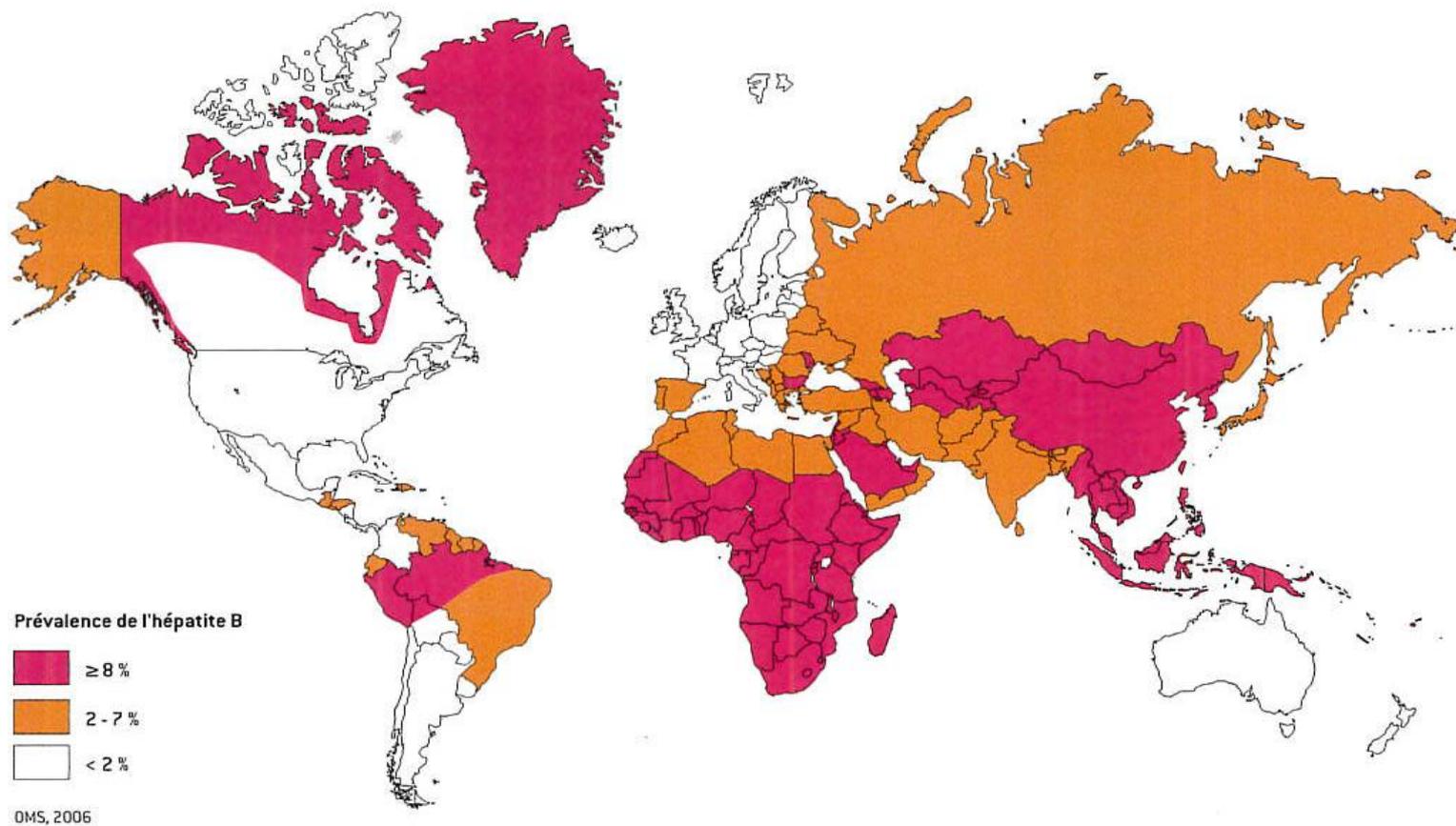
Vaccinations obligatoires pour les nourrissons

Âge approprié	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

Vaccin anti-hépatite B

HÉPATITE B

Le plus souvent inapparente, elle peut devenir chronique et se compliquer d'une cirrhose ou d'un cancer du foie.



Virus de l'Hépatite B



En France, les principaux modes de transmission du virus de l'hépatite B sont le contact avec du sang contaminé (seringues, etc.) et les relations sexuelles.

Les complications de l'hépatite B chronique sont la cirrhose et le cancer du foie.

Inflammation devient chronique dans 5% des cas, peut évoluer vers la cirrhose hépatique, rarement vers une forme grave voire fulminante mortelle avec encéphalopathie

Vaccin antihépatite B

- ◆ *Vaccin viral vivant atténué*
- ◆ recommandé chez tous les nourrissons et avant 13 ans, et les populations à risque (personnels de santé, personnels manipulant du sang ou des liquides biologiques, malades à risque de contamination sanguine : dialysés, pratiques sexuelles à risque, toxicomanes...)
- ◆ Hevac B , Engérix B, HBVaxpro
- ◆ Aucun lien avec le développement de la sclérose en plaque

Vaccins contre le cancer du col de l'utérus

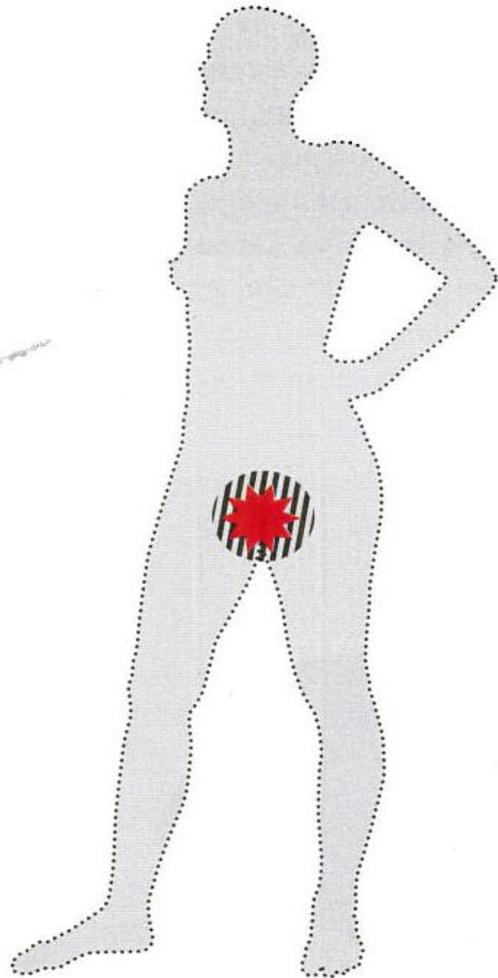
INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Les infections à papillomavirus humain sont à l'origine de nombreux cas de cancer du col de l'utérus.



Les infections à papillomavirus sont cosmopolites ^[1].

40 types de papillomavirus



La contamination se fait par contact sexuel et survient le plus souvent au début de la vie sexuelle.

L'infection disparaît souvent spontanément mais parfois elle persiste et des lésions peuvent survenir.

10 % d'infections persistantes créant des lésions pré-cancéreuses (dépistage par frottis)

GARDASIL 9

- ◆ Vaccin recombinant 9 valences contre les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 du papillomavirus humain (*ancien Gardasil seulement 4 valences*)
- ◆ Indication
 - le cancer du col de l'utérus,
 - les lésions précancéreuses du col de l'utérus,
 - les lésions précancéreuses de la vulve,
 - les verrues génitales,
 - Parfois aussi cancer du pénis, de l'anus, de la gorge

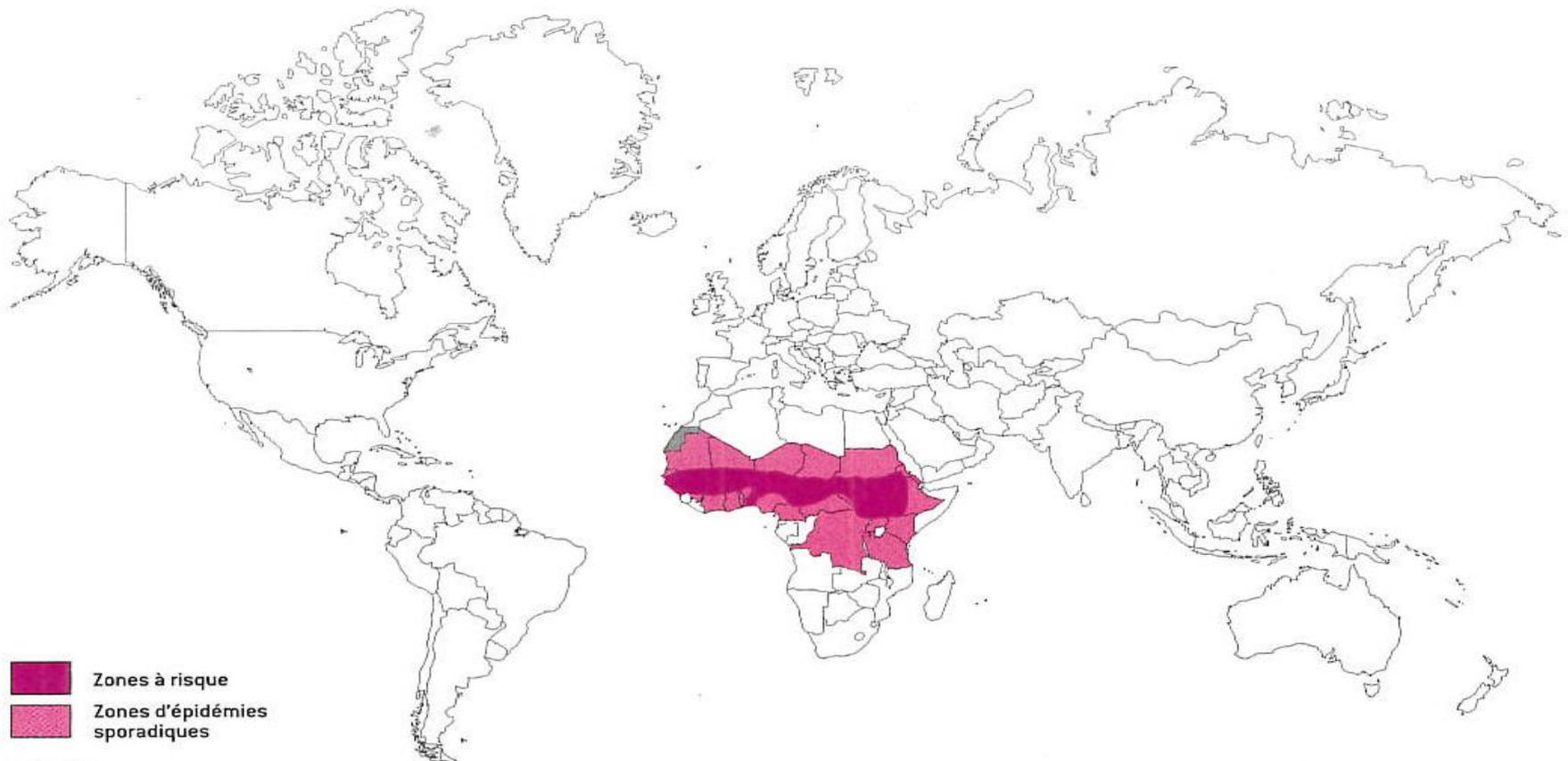
GARDASIL

- ◆ Vaccination recommandée à tous les enfants, filles et garçons, de 9 à 14 ans et jusqu'à 19 ans
- ◆ Schéma vaccinal : 3 injections respectant
 - un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection,
 - et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection

Vaccin antiméningocoque

INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE

La méningite à méningocoque est une maladie régulièrement d'actualité qui survient de manière sporadique (isolée) ou épidémique.



OMS, 2015

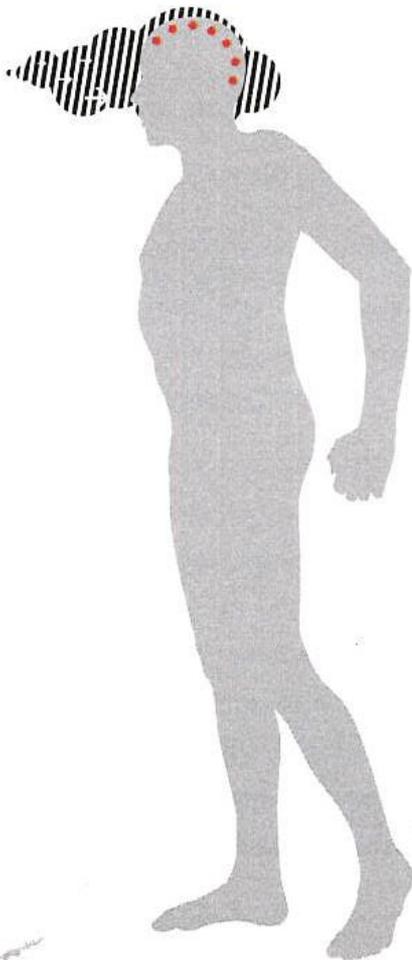
Neisseria meningitidis

Rarement impliquée dans les méningites mais très souvent létale

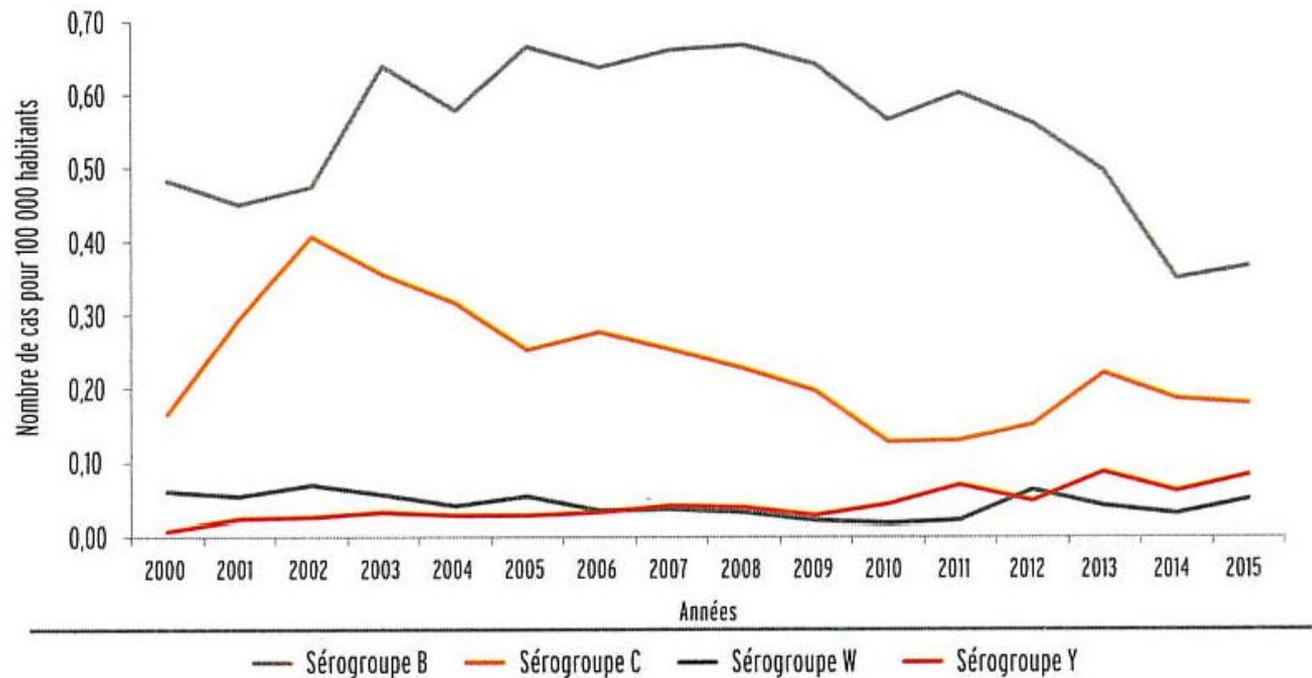
Maladie à déclaration obligatoire : décision par la DRASS de prévention d'une épidémie par ttt des sujets contacts par antibioprophyllaxie associée ou non à la vaccination

La contamination se fait par voie aérienne par contacts proches et répétés avec un porteur de germes.

L'apparition sur le corps de taches rouges violacées doit faire évoquer un *purpura fulminans*. C'est une complication redoutable, potentiellement mortelle en quelques heures.



Sérotypes retrouvés en France



Source : Réseau Epibac, Santé publique France

Vaccins anti-méningocoques

- ◆ *Méningocoque C (obligatoire) :*
MENJUGATE, NEISVAC
- ◆ *Méningocoque B (immunodéprimés) :*
BEXSERO
- ◆ *Méningocoque A, C, Y, W135 (voyages en zone d'endémie) :* NIMENRIX, MENVEO

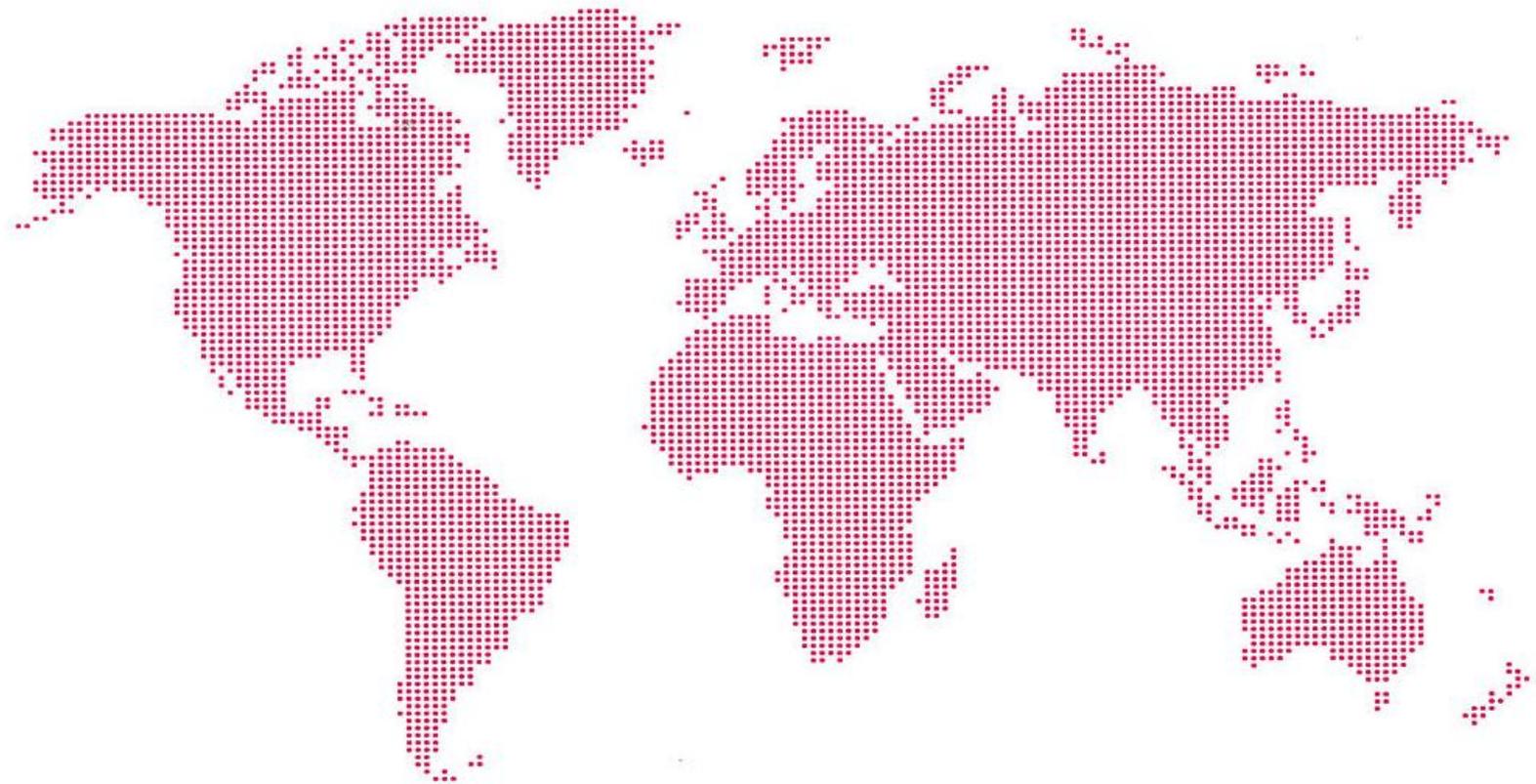
Vaccin antipneumocoque

Les infections invasives à Pneumocoque

- ◆ Bactérie fréquemment responsable d'infections respiratoires bénignes, traitées par antibiotiques
- ◆ Devient invasive et grave chez des populations à risque (immunodéprimés, cardiopathies ou pneumopathies chroniques graves, asplénie fonctionnelle ou splénectomie...)

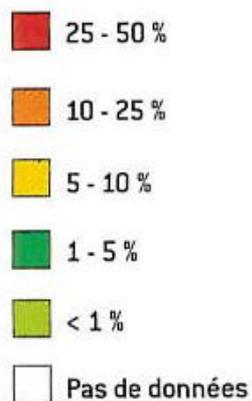
INFECTIONS À PNEUMOCOQUE

Les méningites en sont la forme la plus grave : un enfant atteint sur dix en meurt et un sur trois en garde des séquelles sévères.

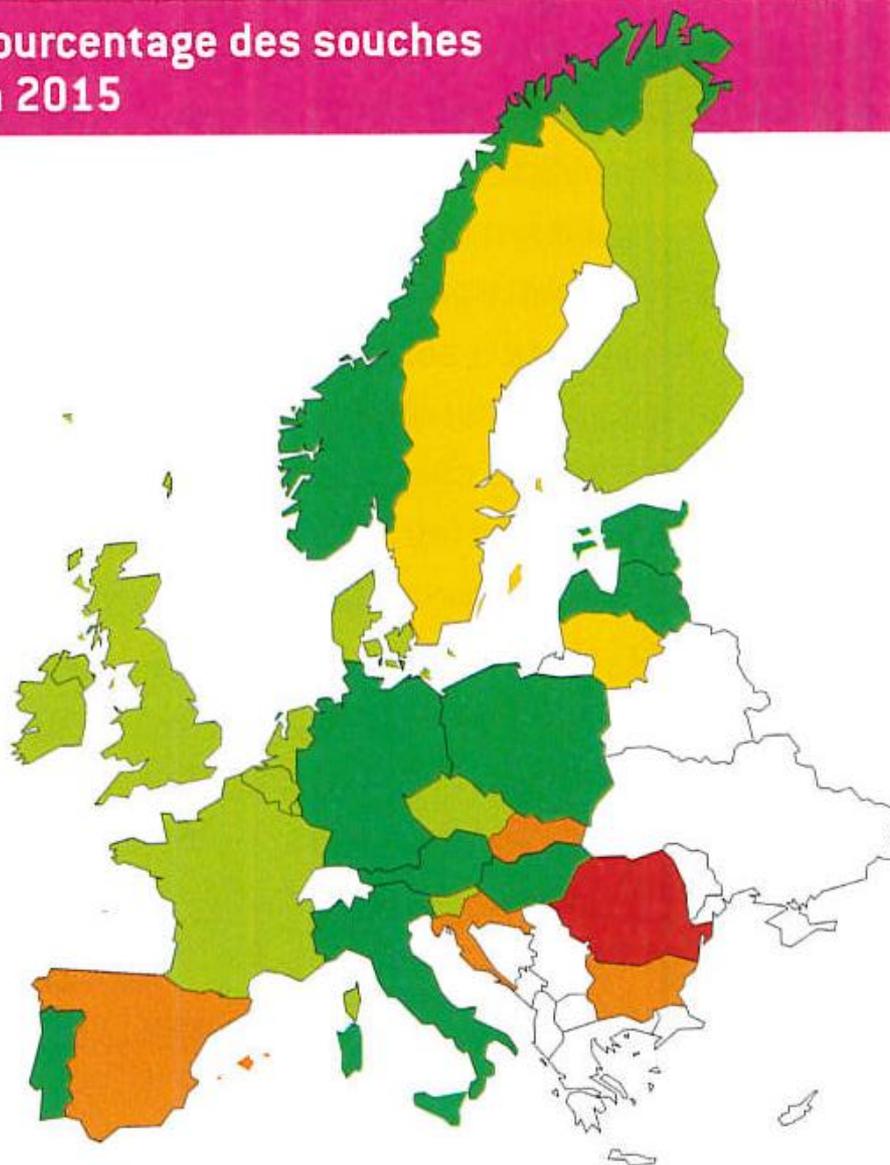


Les infections à pneumocoque sont cosmopolites ⁽¹⁾.

Maladies invasives à pneumocoque : pourcentage des souches résistant à la pénicilline, en Europe, en 2015

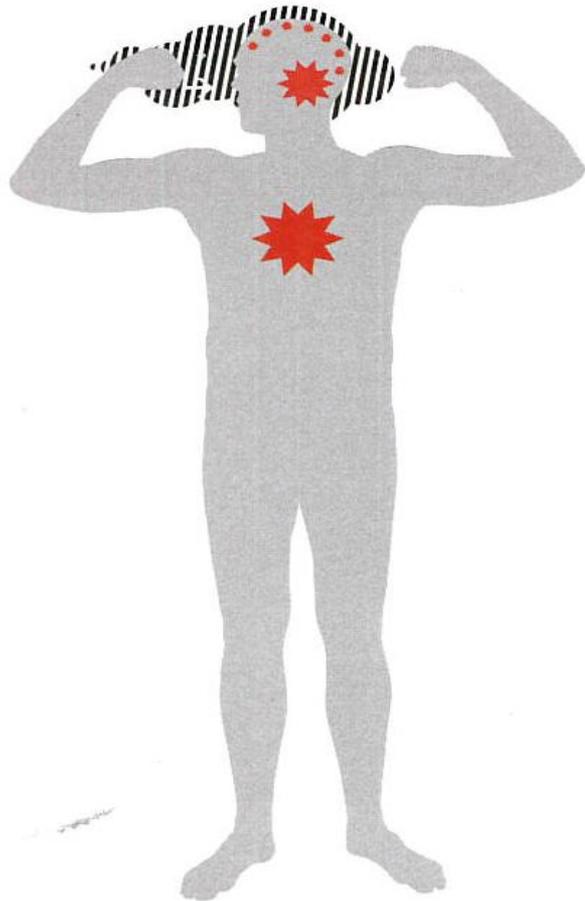


ECDC, données EARS-Net 2015



Pneumocoque

Plusieurs sérotypes sont responsables d'infections sévères en France



La contamination se fait par voie aérienne.

Le pneumocoque peut infecter les poumons, les oreilles, les méninges. La septicémie est une complication redoutable.

Vaccins anti-pneumocoques

- ◆ *Vaccin viral vivant atténué*
- ◆ Chez les nourrissons de 2 à 5 ans :
PREVENAR (13 sérotypes les plus fréquents) : vaccin conjugué
- ◆ Chez l'adulte à risque : PNEUMO 23 :
vaccin non conjugué

Vaccin antigrippal

GRIPPE

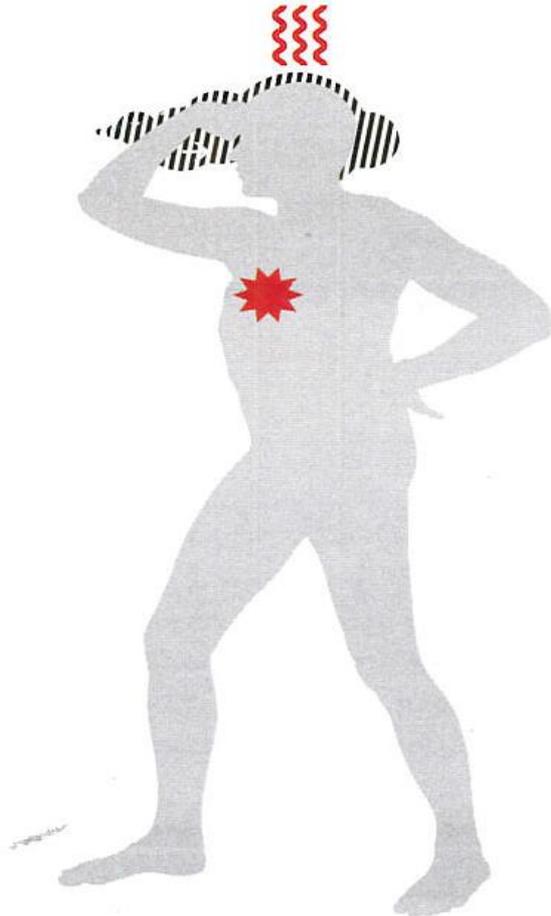
La grippe est une infection respiratoire aiguë, contagieuse, due aux virus *Influenzae*. Souvent considérée comme bénigne, elle peut être grave, voire mortelle, pour de nombreuses personnes à risque dont les personnes âgées.



Grippe et mortalité

- ◆ Grippe espagnole : pandémie de 1918
 - 20 millions de morts
- ◆ Grippe asiatique : pandémie de 1957
 - 98 000 morts
- ◆ Grippe de Hong-Kong : pandémie de 1968
 - 18 000 morts

Influenzae virus A et B



Caractérisés par 2 molécules de surface :
Hémagglutinine (H) et Neuraminidase (N) :

Ex souche A/H1N1/California/7/2009
(7^e virus isolé en 2009 par le labo référent de
l'OMS)

La contamination se fait par voie respiratoire
(toux, postillons, mains contaminées).
La contagiosité est très grande.
Selon les années, 5 à 10 % de la population
sont touchés.

La grippe représente un réel danger pour
les personnes fragilisées par certaines
maladies chroniques (affections de longue
durée), ainsi que pour les personnes âgées.
Les complications sont liées à des
surinfections bactériennes respiratoires.

Vaccin anti-grippal

- ◆ Vaccin viral inactivé préparé à partir de virus grippaux et adapté chaque année en fonction des données épidémiologiques
- ◆ Protection correcte 10 à 15 jours suivant vaccination
- ◆ Vaccin annuel
- ◆ sans danger chez la femme enceinte

Vaccin anti-grippal

- ◆ Vaccin non associé
 - Agrippal, Fluarix, Immugrip, Influvac, Mutagrip, Vaxigrip, Gripguard
- ◆ Prévention de la grippe chez les sujets à risque : sujets âgés, ou atteints de maladies chroniques : remb 100%
- ◆ Prévention de la transmission de la grippe aux sujets à risque (personnels de santé) : NR
- ◆ Prévention de la grippe chez les sujets qui ne veulent pas en être atteints : NR

Vaccin contre la COVID 19

Coronavirus

- ◆ SARS-Cov-2 apparu en Chine fin 2019
- ◆ Virus identifié en janvier 2020
- ◆ Dans le monde, fin janvier 2022,
 - 373 millions de cas confirmés dont 143 millions en Europe.
 - 5,65 millions de décès, dont 1,7 million en Europe.
- ◆ En France,
 - 18,7 millions de cas
 - 130 000 décès
 - Les plus sévèrement touchées : plus de 65 ans, obèses ou fragilisées par une maladie chronique

COVID 19

- ◆ La phase contagieuse d'un patient atteint de Covid-19 est de 8 jours en moyenne. La transmission est maximale entre 2 jours avant l'apparition des signes clinique et 5 jours après.
- ◆ Les symptômes les plus courants de la Covid-19 sont ceux d'une maladie virale à tropisme respiratoire : fièvre, toux sèche et asthénie.
- ◆ D'autres symptômes sont moins souvent rencontrés chez les patients atteints de Covid-19 : anosmie et agueusie, rhinite, conjonctivite, mal de gorge, céphalées, douleurs musculaires ou articulaires, éruption cutanée, nausées ou vomissements, diarrhée, frissons ou vertiges.

Les vaccins disponibles en France

- ◆ Cominarty adulte et enfant (Pfizer) : ARNm
- ◆ COVID-19 vaccine Janssen : vecteur viral
- ◆ Spikevax (Moderna) : ARNm
- ◆ *Vaxzevria (Astra Zeneca) : vecteur viral*
(n'est plus disponible en France)
- ◆ Nuvaxovid (Novavax) depuis fév 2022 :
traditionnel

Vaccin antivariçelle

ZONA

Le zona est dû au virus varicelle-zona (VZV).



Le zona est cosmopolite ⁽¹⁾.

Varicelle

- ◆ Infection **bénigne** par contamination respiratoire due à un *Herpes virus*
- ◆ Éruptions cutanées évoluant vers des vésicules avec démangeaisons
- ◆ Complications :
 - lésions de grattage
 - Persistance de virus latent dans des ganglions et réactivation tardive (adulte âgé) avec infection du nerf correspondant → **zona** très douloureux
- ◆ 700 000 cas / an en France – 20 décès
- ◆ 90% des cas surviennent entre 1 et 15 ans

Vaccin antivarielle

- ◆ Vaccin viral vivant atténué
- ◆ recommandé chez les enfants, exposés aux formes graves de la maladie (enfants atteints d'hémopathies ou tumeurs solides avec chimiothérapie immunosuppressive)
- ◆ Chez les personnes en contact étroit avec ces enfants
- ◆ vaccination généralisée des enfants non recommandée (crainte d'une couverture vaccinale insuffisante qui déplacerait la varicelle à l'âge adulte)

Vaccin antivarielle/zona

- ◆ VARILIX, VARIVAX, Injection SC
- ◆ ZOSTAVAX : prévention des névralgies post zostériennes chez sujets >50 ans

- ◆ Vérifier préalablement la NFS
- ◆ Éviter la chimiothérapie continue, l'administration de corticoïdes
- ◆ Remboursement 65% pour la population recommandés

Vaccin antirotavirus

Infections à rotavirus

- ◆ Rotavirus : principale cause de gastroentérites aiguës du jeune enfant (30 à 50% des hospitalisations pour diarrhées sévère dans les pays développés, environ 150 millions de cas par an dans le monde dont 600 000 à 1 million de décès dans les pays défavorisés)

Vaccin antirotavirus

- ◆ Vaccin viral vivant atténué
- ◆ Très efficace chez les nourrissons < 6 mois
- ◆ Risque d'invaginations intestinales après l'âge de 6 mois
- ◆ EI : Diarrhées, vomissements, flatulences, douleurs abdominales, régurgitation, fièvre, fatigue, pleurs, troubles du sommeil

- ◆ Poudre + solvant pour sol buvable
- ◆ ROTARIX : prise orale de 2 doses espacées de 4 semaines au min, uniquement chez le nourrisson entre 6 semaines et 4 mois
- ◆ Conservation +2 +8°C / NR

Vaccin antirabique

La rage

- ◆ Maladie grave transmise par morsure d'un animal infecté à l'homme, due à un virus neurotrope, conduisant après 3 semaines à une méningo-encéphalite irréversible fatale.
- ◆ La longue incubation autorise la vaccination immédiate du sujet contaminé, associée aux immunoglobulines anti-rabiques

Vaccins anti-rabique

- ◆ Vaccin viral vivant atténué sur cultures cellulaires
- ◆ En prévention chez les profession exposées (vétérinaires, agriculteurs, gardes forestiers...)
- ◆ 2 doses à 1 mois d'intervalle, rappel 1 à 3 ans après

Vaccination du voyageur

- ◆ Vaccin contre la fièvre jaune
- ◆ Vaccin anti-hépatite A
- ◆ Vaccin contre l'encéphalite japonaise
- ◆ Vaccin contre l'encéphalite à tiques
- ◆ Vaccin Cholérique
- ◆ Vaccin contre la Thyphoïde

Jamais pris en charge par l'assurance maladie

Vaccin antiamaril

Fièvre jaune

- ◆ 200 000 cas annuels (OMS)
- ◆ Mortalité : 15 à 20% des cas
- ◆ Zone d'endémie :
 - Afrique intertropicale
 - Amérique intertropicale
 - Pour info, vaccin obligatoire dans le département de la Guyane

Vaccin antiamaril

- ◆ Vaccin viral atténué cultivé sur cellules d'embryon de poulet
- ◆ Protection apparait 10 jours après l'injection (pas de rappel)
- ◆ Prévention de la fièvre jaune avant un voyage dans des zones endémiques
- ◆ Voie IM ou SC
- ◆ STAMARIL®
- ◆ Conservation +2 +8°C / NR

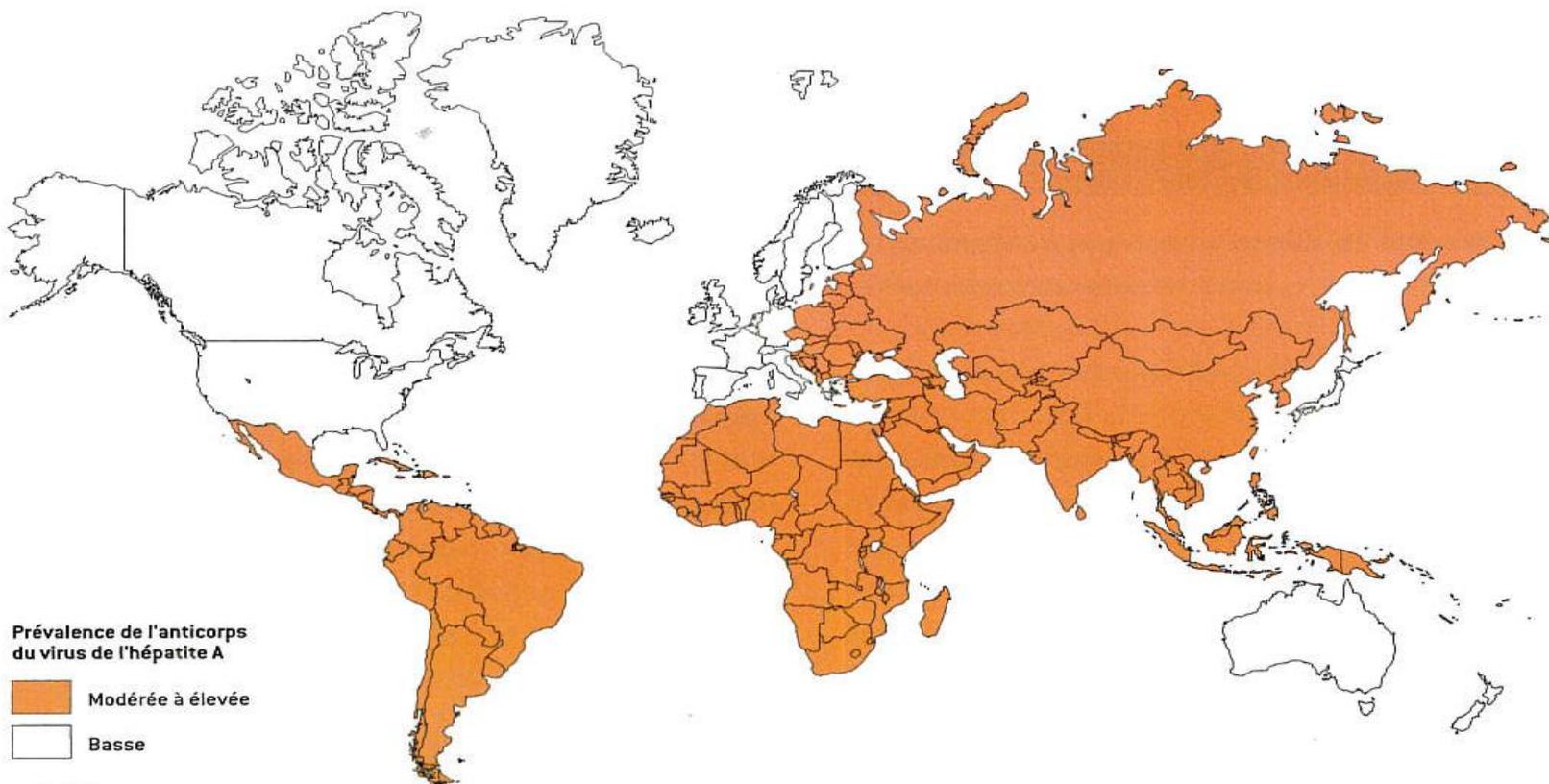
Vaccin anti-hépatite A

L'hépatite A

- ◆ Inflammation du foie par contamination oro-fécale et fruits de mer, due à un virus
- ◆ Toujours bénigne, elle ne devient jamais chronique
- ◆ La prévention est de rigueur
- ◆ Le vaccin peut être proposé en cas de voyage en zone d'endémie (défauts d'hygiène)

HÉPATITE A

Un séjour dans un pays où l'hygiène reste insuffisante accroît le risque de contracter cette maladie.



OMS, 2012

Virus de l'Hépatite A



La contamination se fait essentiellement par voie digestive (eau ou aliments contaminés : coquillages, crudités, etc.).

Il n'existe pas de formes chroniques et les formes graves sont exceptionnelles chez l'enfant.

Encéphalite à tiques

- ◆ De 5 000 à 13 000 cas d'encéphalite à tiques sont rapportés chaque année dans le monde.
Très rare en France, l'encéphalite à tiques sévit actuellement de l'Europe de l'Est, au nord du Japon et de la Chine.
- ◆ Due à un virus (arbovirus) transmis à l'homme par la piqûre d'une tique infectée, essentiellement du printemps à l'automne.
- ◆ Incubation 1 à 2 semaines, la maladie débute brutalement comme une grippe, avec de la fièvre, des maux de tête et des frissons.
- ◆ Puis, chez 20 à 30% des malades, des symptômes dus à une atteinte du cerveau (encéphalite) : prostration (état d'abattement profond) ou agitation, somnolence, délire, troubles du tonus des muscles, pertes d'équilibre
- ◆ 2 à 3% de décès et des séquelles (paralysies) dans 10 à 20% des cas.

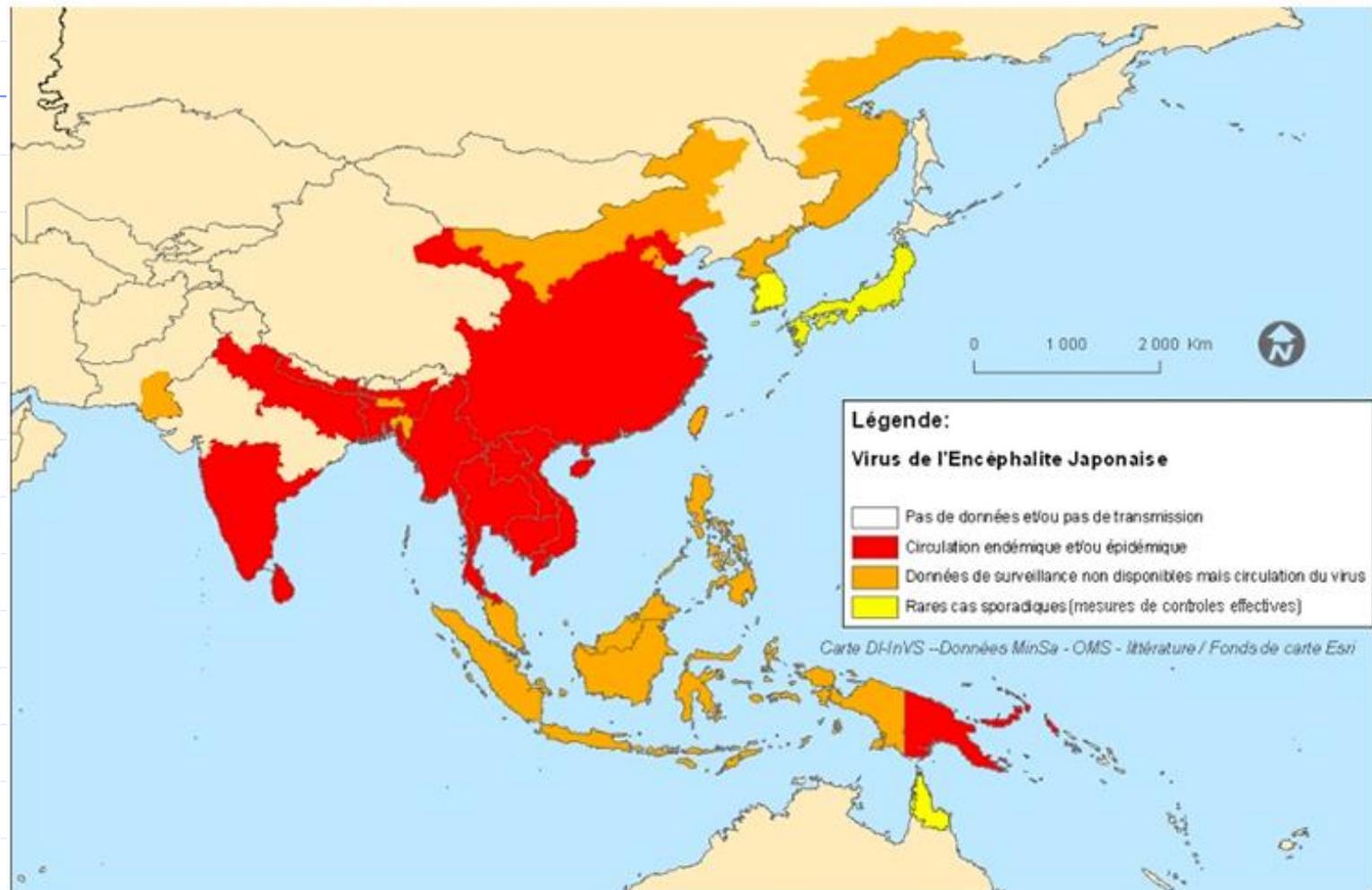
Vaccin contre l'encéphalite à tique

- ◆ Vaccin viral inactivé
- ◆ Ticovac® ou Encepur®
- ◆ 2 injections à un mois d'intervalle.
- ◆ 1 rappel administré entre le 5e (ou 9e mois) en fonction du vaccin, et le 12e mois.
- ◆ Si l'exposition persiste, un rappel pourra être fait au bout de trois ans.

Encéphalite japonaise

- ◆ Principale cause d'encéphalite virale dans de nombreux pays d'Asie : chaque année 68 000 cas symptomatiques et 15 000 à 20 000 décès.
- ◆ Arbovirus, de la même famille que celui de la dengue et de la fièvre jaune. Elle est transmise par la piqûre de certains moustiques.
- ◆ L'incubation dure une semaine environ. L'infection est très souvent inapparente, sans aucun symptôme.
- ◆ Les patients décèdent dans près de 25% des cas lorsque la maladie se complique d'encéphalite.
- ◆ Chez les enfants et les personnes âgées, plus fragiles, seulement 30 à 50% des personnes atteintes guérissent. Elles peuvent garder des séquelles neurologiques ou psychiatriques définitives (environ 50% des enfants).

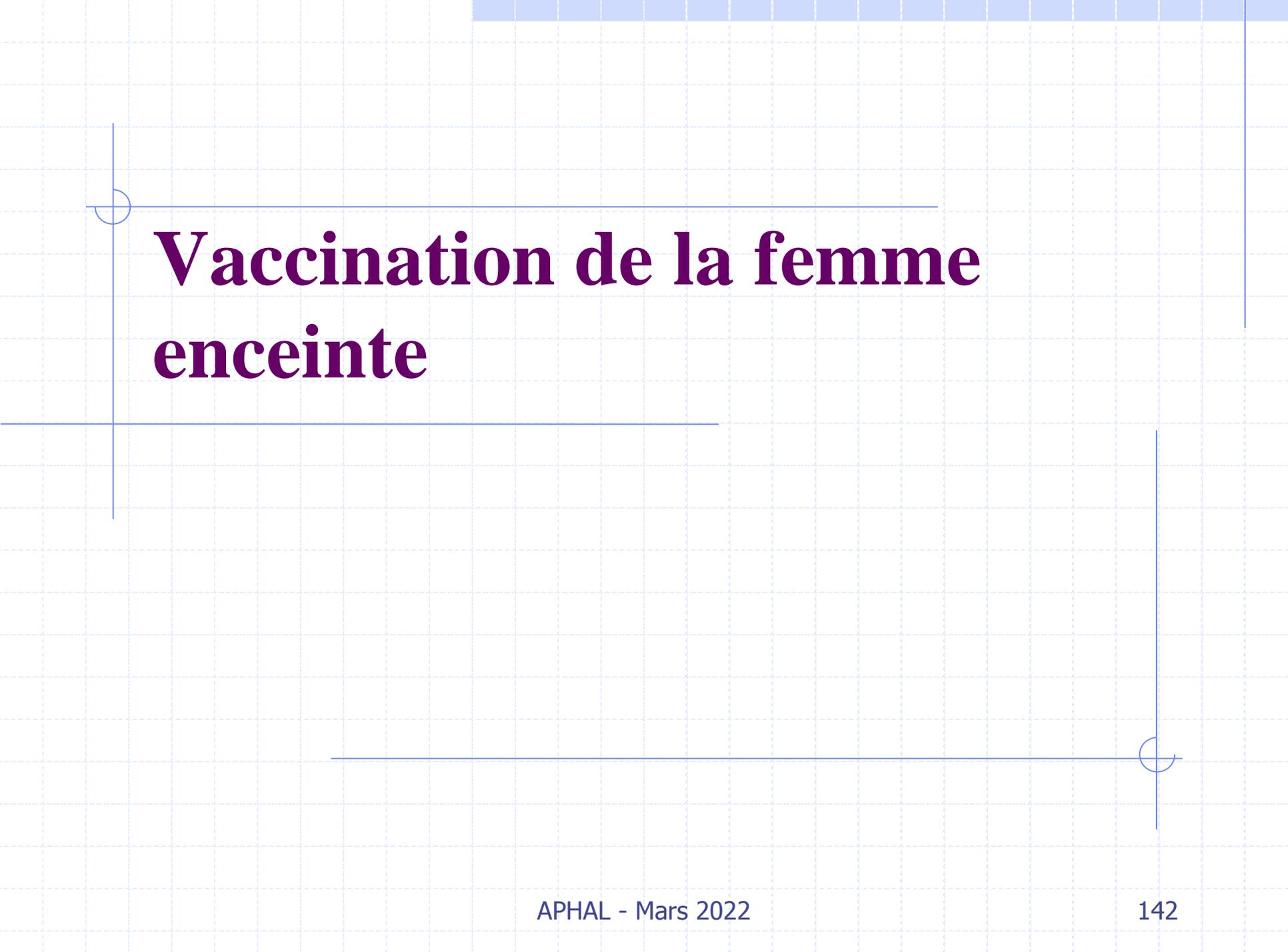
TRANSMISSION AUX POPULATIONS LOCALES DU VIRUS DE L'ENCEPHALITE JAPONNAISE
(données établies le 1er avril 2013, valables au 31 mai 2016)



Sources : Santé Publique France, BEH, Hors série du 31 mai 2016, «Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016» page 7 - Carte Santé Publique France, Données MinSa | OMS, Fond de carte ESRI

Vaccin de l'encéphalite japonaise

- ◆ Si voyage en zone d'endémie, séjour en zones rurales (notamment avec rizières ou élevages de porcs), en particulier durant les saisons humides et avec une importante activité en milieu extérieur (nuits passées à la belle étoile, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, etc.)
- ◆ Ixiaro ® : vaccin viral inactivé
- ◆ 2 injections espacées de 28 jours, rappel 12 à 24 mois après la primovaccination
- ◆ Une deuxième dose de rappel est à envisager dix ans plus tard en cas de nouvelle exposition au risque infectieux.



Vaccination de la femme enceinte

Vaccin et grossesse

- ◆ La question de l'innocuité des vaccinations, pour le foetus, chez la femme enceinte est **fréquemment** posée.
- ◆ **L'idéal serait de vacciner avant la gestation**
- ◆ Cependant, on est souvent amené à vacciner des femmes enceintes
 - soit à l'occasion d'un **voyage** à l'étranger,
 - soit lors des **épidémies** qui sévissent dans le monde.

Vaccination sans danger chez la femme enceinte

◆ Vaccinations

- anti-tétanique
- Antigrippale
- Antipolyomyélitique par le vaccin inactivé Salk
- Anti-cholérique
- Hépatite B
- Covid 19 : fortement recommandé :
 - ◆ lorsque la mère est infectée, risque multiplié
 - ◆ par 18 d'admission en soins intensifs,
 - ◆ par 2,8 de perte fœtale,
 - ◆ par 5 d'admission du nouveau-né en soins intensifs

Vaccination à éviter en cours de grossesse

◆ Ce sont essentiellement les vaccins à virus vivants qui sont légalement interdits pendant la grossesse, par précaution surtout, car on pourrait imputer à un vaccin la responsabilité d'une malformation néonatale.

- La primo-vaccination variolique
- Le vaccin contre la rubéole
- La vaccination amarile ou contre la fièvre jaune
- Le Vaccin poliomyélitique buccal

Les vaccins de demain

- ◆ de nouveaux vaccins pour s'adapter aux particularités des différentes personnes (femmes enceintes, patients hospitalisés...)
- ◆ et prévenir de nouvelles maladies
 - ◆ Paludisme,
 - ◆ VIH/Sida,
 - ◆ Ebola,
 - ◆ Chikungunya (Virus transmis à l'homme par un moustique),
 - ◆ Dengue,
 - ◆ Zika)
 - ◆ ...