

Vaccins

Université Claude Bernard  Lyon 1

Michèle Ottmann-Terrangle
Virologie et Pathogénèse Virale
UCBL-CNRS FRE3011
Faculté de Médecine RTH Laennec



Les maladies infectieuses les plus meurtrières

Six groupes de maladies => 90% des décès dans le monde :

	Décès/an	Cas/an
Sida	3,1 millions	
Maladies respiratoires aiguës bactériennes (pneumocoques) et virales (grippe, virus respiratoire syncytial)	3 millions	
Maladies diarrhéiques (rotavirus, shigellose, Escherichia coli pathogènes, choléra, fièvre typhoïde)	2,5 millions	
Tuberculose	2 millions, 8 à 80% des cas liés au Sida	
Paludisme	> 1 million	300 à 500 millions cas cliniques
Rougeole	750 000	

maladies infectieuses : 43% des décès dans les pays en développement contre 1% dans les pays industrialisés. Données Institut Pasteur 2004

Vaccins

- Les pathogènes
- La réaction immunitaire
- Le principe du vaccin
 - Vaccin tué
 - vaccin vivant atténué
- Sérothérapie
- Histoire des vaccins
- Les vaccins disparus

Quelques pathogènes humains

Classe de pathogène	Exemple	Maladie Associée
Virus	Influenza HIV Virus d'Epstein-Barr	Grippe Sida Mononucléose
Bactéries	Listeria monocytogenes Mycobacterium leprae Mycobacterium tuberculosis	Listeriose Lèpre Tuberculose
Parasites	Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum	Toxoplasmose Paludisme, malaria
Champignons, levures	Candida Albican	Candidose
Agents Transmissibles Non Conventionnels	Prion PrPsc	Maladie neurodégénérative

Relation hôte - pathogène

Multiplication d'un pathogène dans un organisme

**Invasion de l'organisme
Par un pathogène**

pénétration



diffusion



Tropisme cellulaire



Infection



- Élimination
- Persistance
- Latence

**Moyens de défense
De l'organisme**

**Moyens de défense
non spécifiques**

- Physiques
- Cellulaires

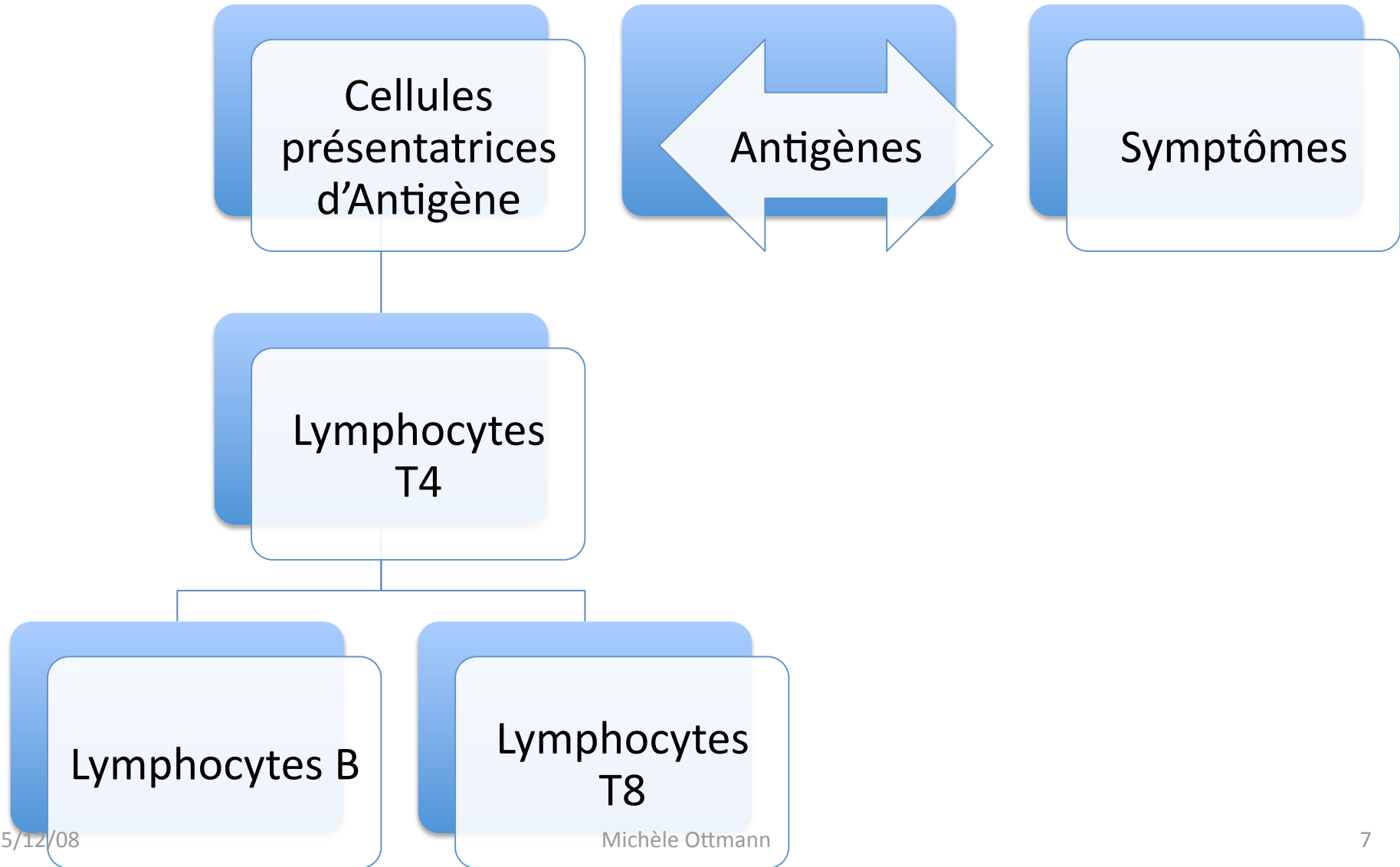
**Réponse spécifique
Immunitaire**

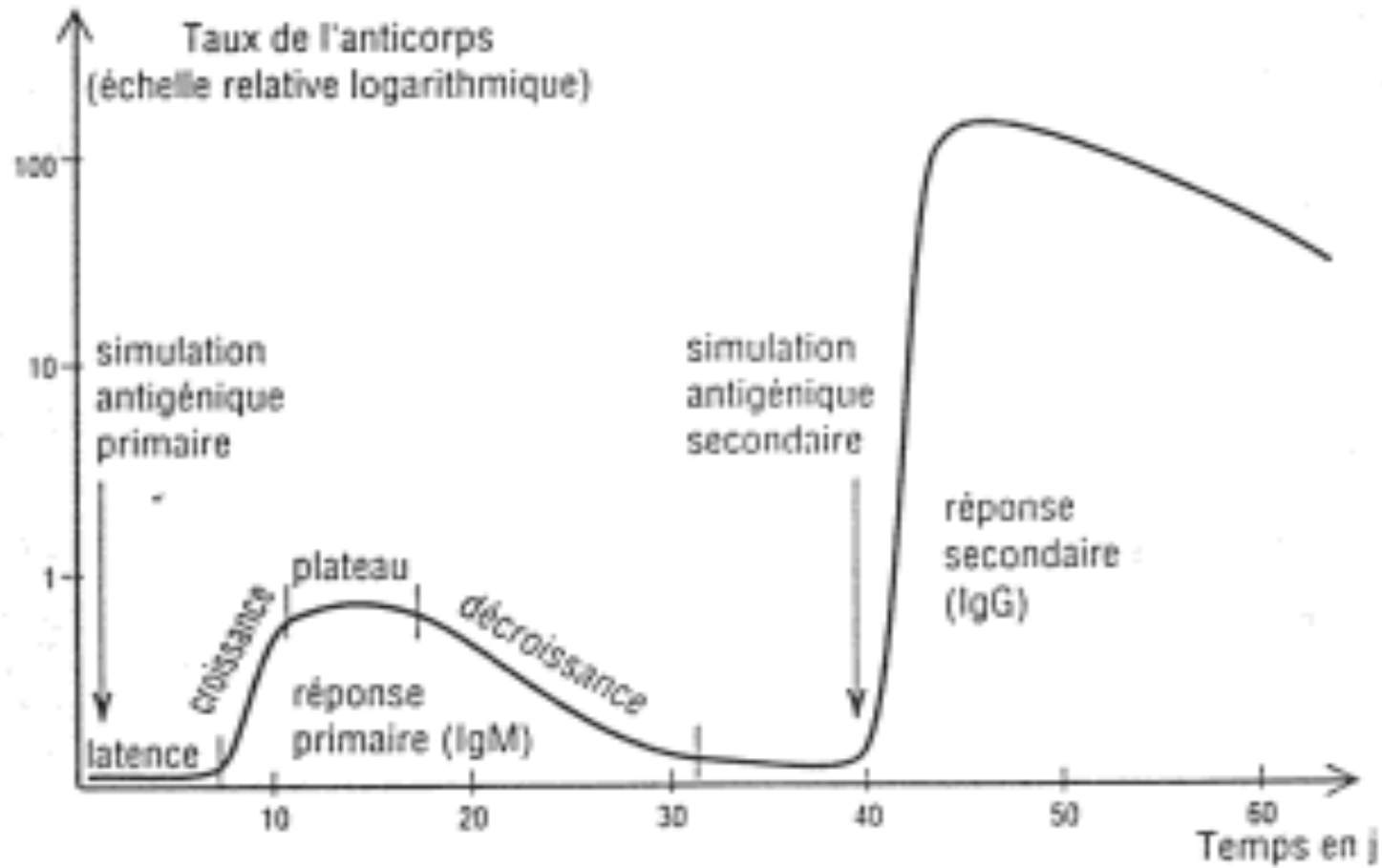
- Humorale
- Cellulaire

L'immunité

Immunité innée	Immunité adaptative
Nombre important de cellules capables d'attaquer le pathogène ¹	Nombre très faible de cellules spécifiques du pathogène ¹
Immédiate	Retardée
Non spécifique d'antigènes	Spécifique d'antigènes
Pas de mémoire immunitaire	Mémoire immunitaire
Pas de différence entre réponse primaire et secondaire	Réponse secondaire plus rapide et plus efficace

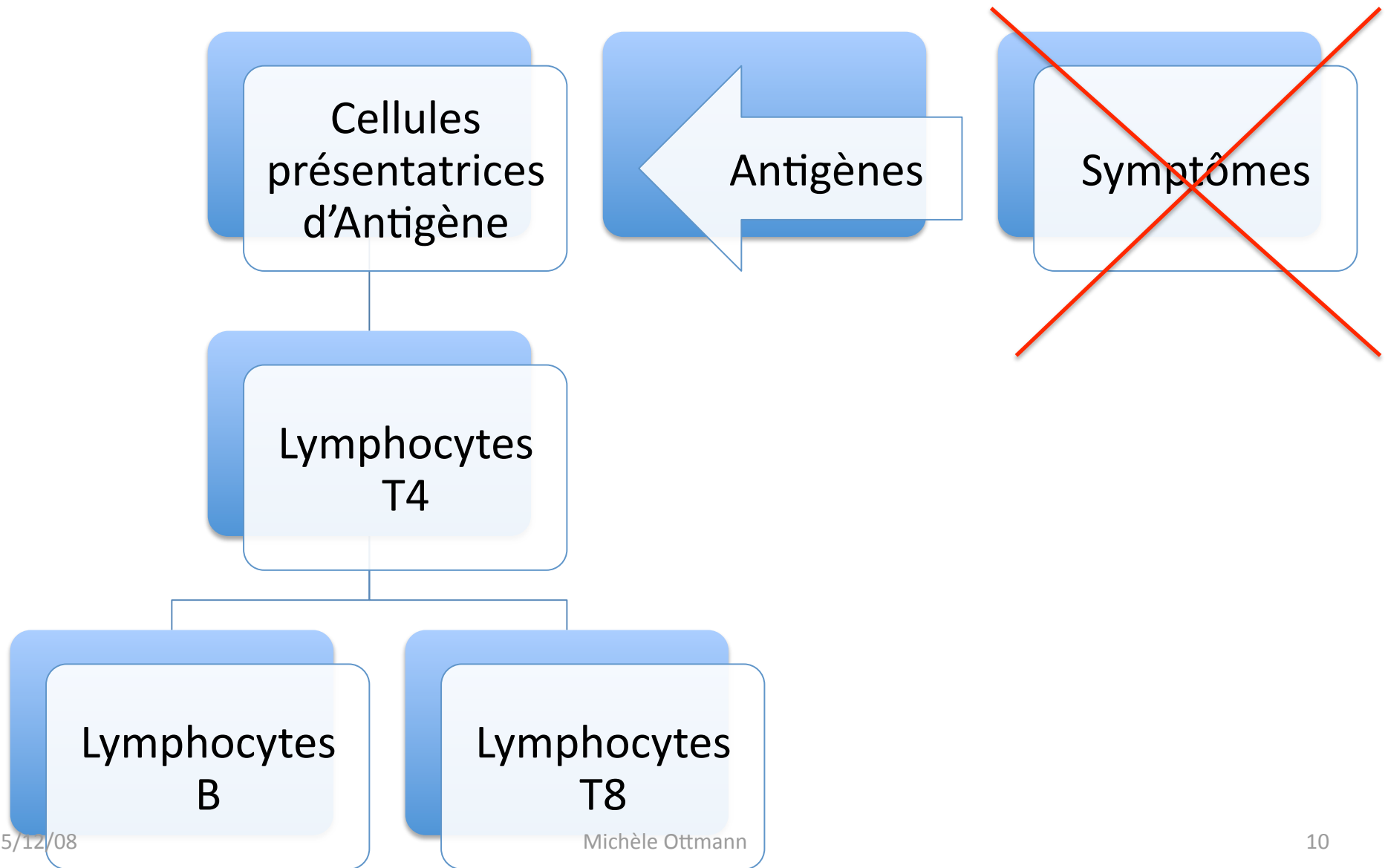
Pathogène

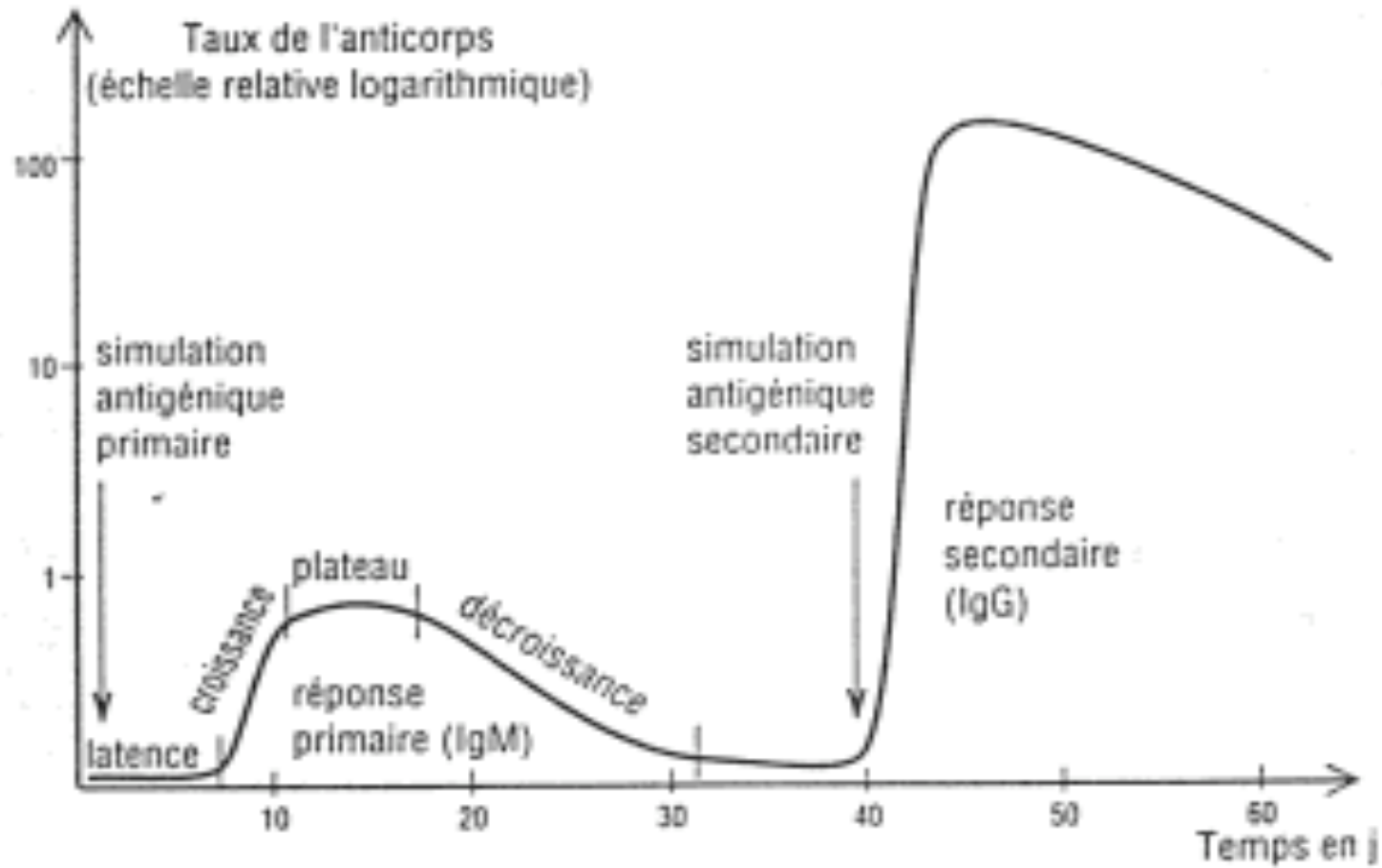




- Le principe du vaccin
 - Le vaccin le plus efficace, c'est la maladie.
 - Mais... c'est celui qui a le plus d'effets secondaires.

Vaccin





Composition d'un vaccin

- L'antigène
- L'adjuvant (lat. *adjuvare aider, assister*): toute substance qui accroît le pouvoir immunogène de l'antigène

Nom de l'adjuvant	Composition	Mécanisme d'action
Adjuvant incomplet de Freund	Huile en émulsion dans l'eau	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages.
Adjuvant complet de Freund	Huile en émulsion dans l'eau avec des mycobactéries tuées	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages ; induction de la costimulation.
Alun (hydroxyde d'aluminium)	Gel d'hydroxyde d'aluminium	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les macrophages.
Alun plus <i>Bordetella pertussis</i>	Gel d'hydroxyde d'aluminium avec <i>B. pertussis</i> tué	Libération retardée de l'antigène ; capture facilitée par les CPA ; induction de la costimulation.
Complexes immunostimulants (ISCOMs) <small>5/12/08</small>	Matrice de Quil A contenant des protéines virales <small>Michèle Ottmann</small>	Délivre l'antigène dans le cytosol ; permet l'induction des Tc.

Vaccin tué

- Vaccin « tué » par des moyens physico-chimiques : formol et chaleur.
- Administrer en injection par voie intra-musculaire ou sous-cutanée
 - => trois injections séparées par un mois d'intervalle pour obtenir une protection de 70-90 %.
- Un vaccin tué est de moindre risque, mais il doit être répéter plus souvent.
- Il induit la production d'anticorps circulants

Vaccin tué

Exemple polio injectable:

- Il n'empêche pas une infection ultérieure par les poliovirus, mais cette infection, si elle survient, reste locale.
- il prévient l'atteinte du système nerveux central.
- Rappels tous les 10 ans.

- Le vaccin tué ne présente aucun danger même chez la femme enceinte
- Il n'est pas contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés.

Vaccin vivant atténué

- souche bactérienne ou virale affaiblie ou à laquelle on a supprimé les éléments pathogéniques pour ne laisser que les antigènes qui stimuleront la réponse immunitaire.
- Après injection, les bactéries ou virus se multiplient dans l'organisme, et seront détruits par le système immunitaire.
- Exemple polio buvable:
 - 50 passages d'un virus neurotrope sur cellules de rein de singes => sélection de mutants adaptés aux cellules mais plus au système nerveux
 - Perte du pouvoir neuropathogène
 - Vaccin fait de virus vivants qui se multiplient dans l'organisme mais qui n'atteignent pas le système nerveux central, chez l'hôte normal.

	Poliovaccin oral ⁽¹⁾	Poliovaccin injectable ⁽¹⁾
Nature	Virus mutants atténués par séries de passages en cultures cellulaires	Virus sauvages inactivés par agents physicochimiques
Dénomination courante	Vaccin vivant	Vaccin tué
Multiplication dans l'organisme	Oui	Non
Diffusion à l'entourage	Oui	Non
Induction d'une immunité au niveau de la porte d'entrée	Oui	Non
Blocage de la progression de l'infection vers le système nerveux central (prévention des paralysies)	Oui	Oui
Risque de perte de l'atténuation par mutation réverse ou par recombinaison avec un coxsackievirus⁽²⁾	Oui	Non
Risque de neurovirulence chez les personnes immunodéprimées⁽²⁾	Oui	Non
Utilisation chez la femme enceinte	Contre-indiquée	Recommandée
Coûts de production et administration	Modéré	Elevé

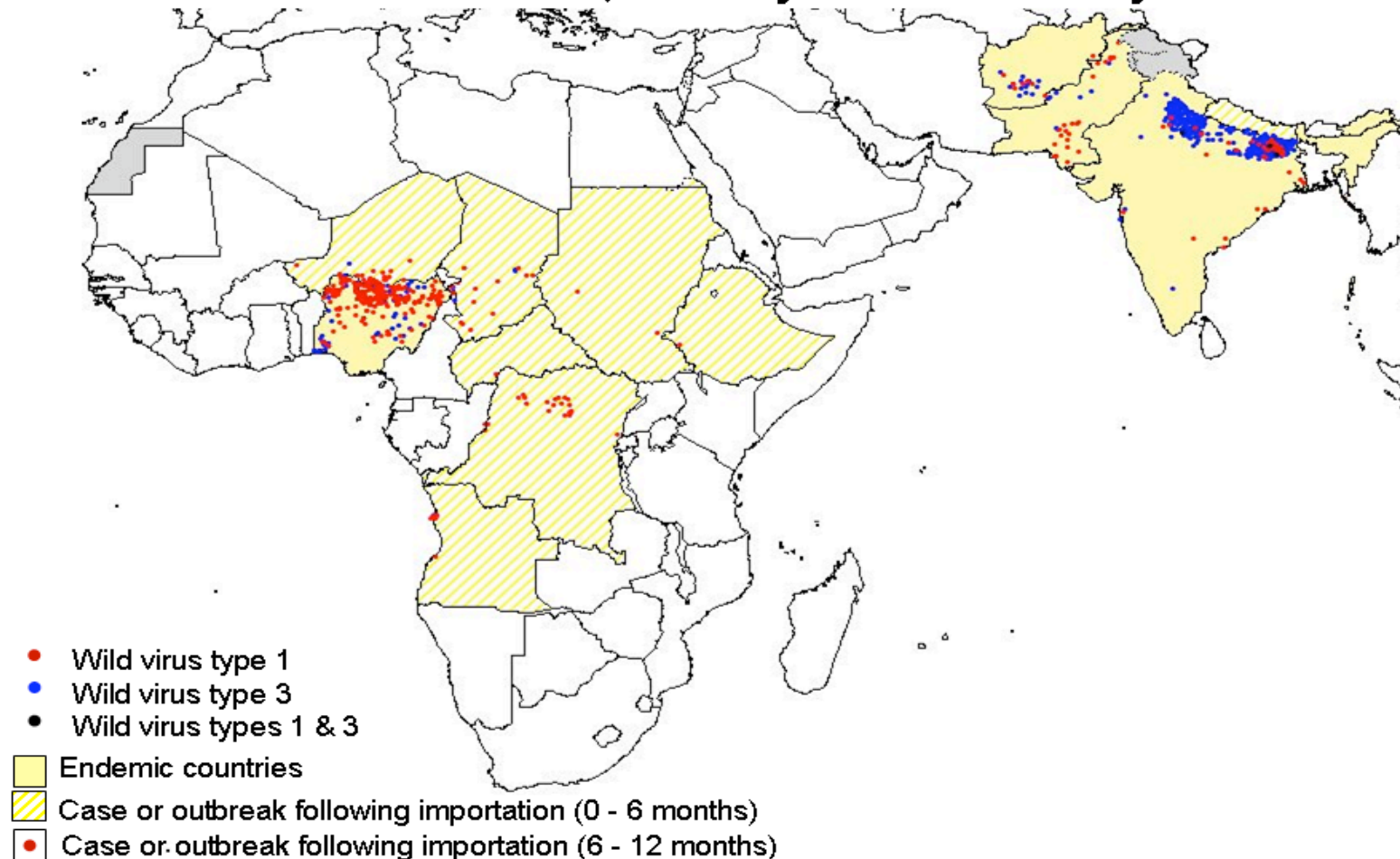
(1) Chacun des deux est un mélange trivalent, associant en fait vaccins anti-polio 1 +2 +3. Ce mélange est administré en 3 prises à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel un an plus tard.

(2) Les paralysies poliomyélitiques résiduelles dans les zones où l'éradication est effective sont dues au poliovaccin oral. Seul le poliovaccin injectable est recommandé en France.

Importance du respect de la chaîne du froid, surtout pour le vaccin oral.

OMS Plan stratégique d'éradication de la poliomyélite pour 2004-2008.

Wild Poliovirus*, 28 May 2007 – 27 May 2008



*Excludes viruses detected from environmental surveillance and vaccine derived polio viruses.

5/12/08

Data in WHO HQ as of 27 May 2008

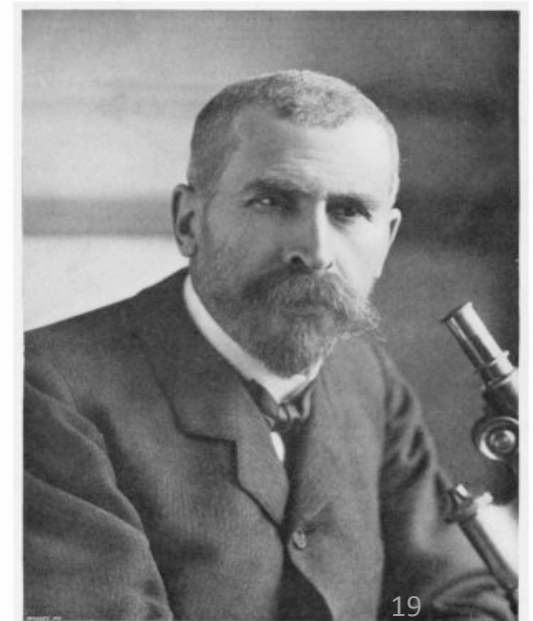
Michèle Ottm

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
 © WHO 2008. All rights reserved

- Vaccins vivants atténués:
 - BCG, Polio oral, Rubéole, Rougeole, Oreillons, Fièvre jaune, Thyphoïde (*Salmonella typhi*), varicelle/zona
- Vaccins tués
 - Polio injectable, coqueluche, hépatite A, rage, choléra
- à base d'anatoxines
 - Tétanos, diphtérie
- à base de protéines membranaires
 - Influenza, hépatite B, coqueluche acellulaire

Histoire de la sérothérapie

- 2^{ème} moitié XIX^e siècle : Charles Robert Richet, physiologiste, prix Nobel 1913 pour la découverte de l'anaphylaxie
 - injecte le sérum d'un chien infecté avec des staphylocoques à des lapins
 - les lapins sont immuniser contre les staphylocoques
 - Expérience qui signe l'invention de la sérothérapie .
- 1894, Émile Roux, bactériologiste et immunologiste proche collaborateur de Louis Pasteur,
 - Injection à un cheval de doses croissantes de toxine diphtérique,
 - apparition de grandes quantités d'anticorps antidiphtériques.
 - Injection de ce sérum de cheval "hyperimmunisé" à des malades atteints de la diphtérie.
 - Un grand nombre de malades guérissent
 - la sérothérapie humaine est née.



Sérothérapie

- Administration d'un sérum immunisant d'origine animale ou humaine pour protéger contre une maladie ou pour la traiter.
- Apporter des anticorps à l'organisme quand il n'en a pas encore produit pour bloquer la propagation de l'infection

Sérothérapie

- Sérum hétérologue:
 - obtenu à partir d'espèces différentes de l'espèce humaine
- Inconvénient majeur:
 - risque de faire une allergie aux protéines hétérologues (cheval par exemple) sous forme d'un choc anaphylactique
 - choc anaphylactique : réaction brutale et exacerbée du système immunitaire, peut entraîner le décès par arrêt circulatoire ou cardiaque, ou asphyxie
- => les sérums hétérologues ne sont plus utilisés

Sérothérapie -> Immunoglobulines d'origine humaine

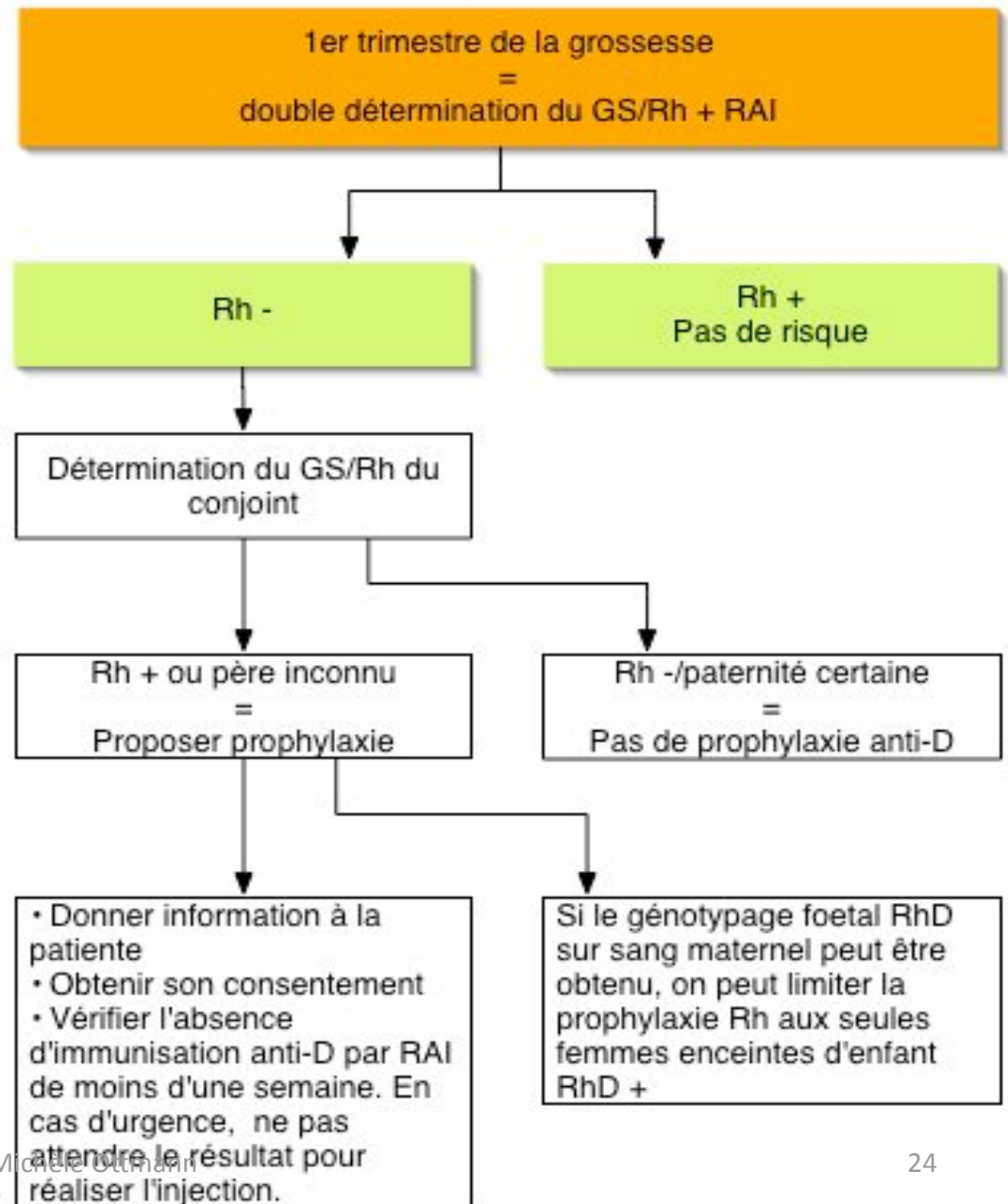
- obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1000 individus sains
- Quelques indications :
 - Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps (leucémie lymphoïde chronique)
 - certaines maladies auto-immunes
 - Infections sévères à certains virus
 - Maladies héréditaires avec défaut de production d'anticorps

Sérothérapie -> Immunoglobulines d'origine humaine

Principales spécificités des anticorps neutralisants, anti-toxines et opsonisants contenus dans les préparations d'IgIV disponibles sur le marché	
Virus	Bactéries
Hépatite A, Hépatite b	<i>Staphylococcus aureus</i>
Virus Epstein-Barr	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Cytomégalovirus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Polyomyélite	<i>Haemophilus influenzae</i>
Rougeole	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Oreillons	<i>Salmonella</i> spp.
Myxovirus influenzae	<i>Shigella</i> spp.
Adénovirus	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Herpes simplex virus	<i>Escherichia coli</i>
Herpes varicellae virus	<i>Bordetella pertussis</i>
Coxsackie	Toxine diphtérique
Rubéole	Toxine tétanique

Ig anti-D

- prévention de l'allo-immunisation anti-Rhésus-D chez la femme enceinte de Rhésus négatif
- L'allo-immunisation anti-Rhésus D (RhD) est responsable
 - d'anémies fœtales et néonatales sévères,
 - d'ictère néonatal grave (jaunisse).
- Recommandations ———→



Immunoglobulines : Mode d'administration

- injections sous-cutanées ou intramusculaires
- Injections avant l'apparition des signes de la maladie, ou le plus tôt possible après l'exposition au microbe ou au venin (sérum antivenimeux).
- Action de courte durée : destruction par l'organisme.
 - => vaccination par la suite.
 - Pour le tétanos ou rage : sérovaccination : association sérum & vaccin dans la même injection
- conservation au froid (4°C)

- histoire sur les vaccins

La démarche intuitive

- En Chine
- Variole endémique 1000 avant notre ère.
- **Observation: les survivants des épidémies sont protégés d'une nouvelle infection.**
- **Premières tentatives de Variolation:**
 - Inhalation de croutes provenant de lésions de Variole
 - Plus tard: inoculation de pus provenant de lésions sur une plaie réalisée à l'avant bras
- **Pratique réalisée jusqu'au XIX^{ème} siècle avec un très fort taux de mortalité...**



La démarche scientifique

- 14 Mai 1796

Edward Jenner utilise de la variole de vache (cowpox) pour vacciner un enfant de 8 ans.

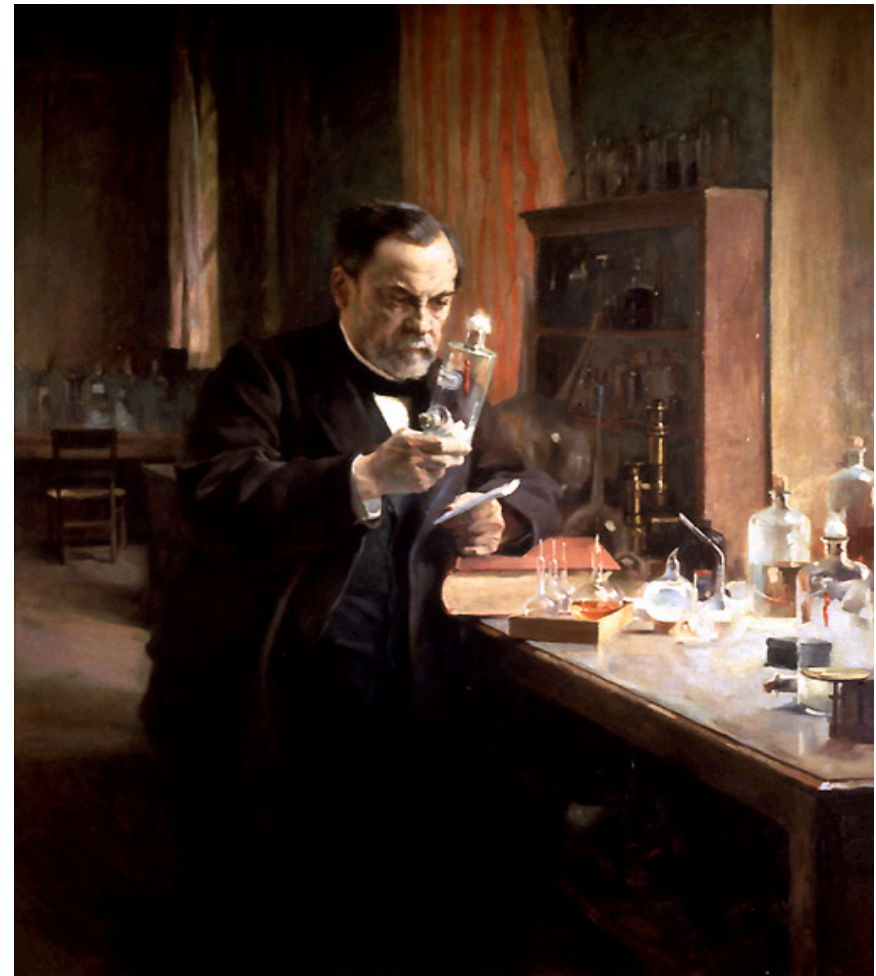
- 1er Juillet 1796,
Jenner réalise une épreuve vaccinale (challenge) en inoculant la variole humaine à l'enfant.

- L'enfant n'a pas été malade

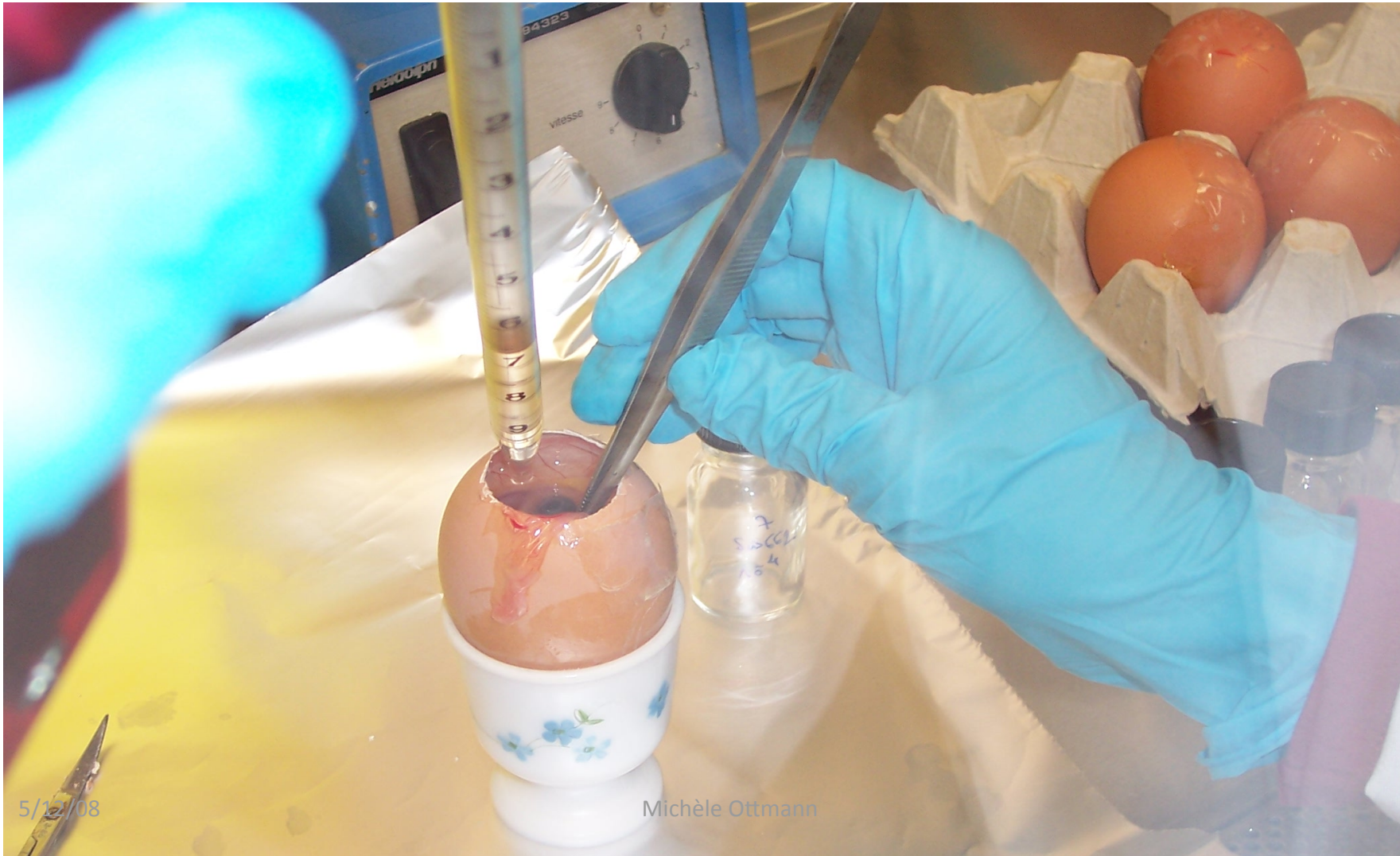


La démarche pastoriennne: Louis Pasteur et le virus de la Rage

- **1885 Joseph Meister**
1er traitement antirabique
Traitement après morsure:
Vaccin était préparé à partir de moelles épinières de lapins infectés avec le virus de la rage et inactivées par dessiccation.
- **Actuellement vaccins antirabiques efficaces et bien tolérés administrés après exposition+/sérothérapie**
- **Pas de traitement de la rage déclarée car atteinte du système nerveux de manière irréversible.**



Histoire du vaccin grippal: une histoire d'œufs !



5/12/08

Michèle Ottmann

30

Histoire du vaccin grippal

- 1918: Institut Pasteur de Paris, Dujarric de la Rivière apporte la preuve de l'existence d'un «virus filtrant» à l'origine de la grippe.
- 1933 Premier virus grippal humain (type A) isolé en Grande Bretagne, après injection de produit de prélèvement rhino-pharyngé au furet (H1N1).

Histoire du vaccin grippal

- Dès 1931, Goodpasture cultive des virus dans l'œuf de poule embryonné. Technique utilisée aux USA pour les premiers vaccins inactivés mais efficacité douteuse.
- Jonas Salk, poussé par les autorités militaires américaines, prépare le premier vaccin efficace à grande échelle en purifiant et en inactivant le liquide allantoïdien. Vaccin utilisé le Corps Expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945.
- 1947 Institut Pasteur de Paris, vaccin réalisé avec la même technique.

Histoire du vaccin grippal

- 1958 pandémie H2N2 (grippe asiatique), virus vaccinal H1N1 remplacé par le virus H2N2
- 1968 pandémie H3N2 (grippe de Hong-Kong) vaccination grippale encore confidentielle.
 - vaccin H2N2 inefficace contre le virus H3N2. Adaptation du vaccin.
 - L'OMS prend conscience qu'il faut renforcer les réseaux de surveillance.
- 1977 réémergence du virus H1N1 (grippe russe). Réintroduction de H1N1 dans le vaccin qui devient trivalent: H1N1, H3N2 et B

Histoire du vaccin grippal

- 1984 création du GROG en France : Groupe Régional d'Observation de la Grippe
- 1984 premières études épidémiologiques:
 - la vaccination grippale diminue la mortalité chez des personnes âgées => CNAM vaccin gratuit aux personnes de 75 ans et + en 1985, puis à 70 ans en 1989 et à 65 ans en 2000.
- Parallèlement, la bio-industrie augmente régulièrement ses capacités de production.
- 70 ans plus tard, le vaccin grippal est toujours produit sur œuf embryonné!
- Le principe de fabrication est toujours le même depuis 1937,

Les vaccins disparus:

- Variole
 - Réservoir exclusif : homme
 - 1796 Jenner
 - 1900, variole disparue dans de nombreux pays d'Europe du Nord.
 - 1967, OMS: Programme Intensif d'Eradication de la Variole dans les zones endémiques
 - 1977 dernier cas de variole naturelle en Somalie
 - 8 mai 1980, l'OMS déclare que la variole a été éradiquée de la surface de la terre.
 - Destruction des stocks viraux...

Les vaccins disparus:

- BCG
 - Protection contre *Mycobacterium tuberculosis*
 - Bacille de Calmette et Guérin: vaccin vivant atténué
 - 1949 : obligation du BCG
 - Jusqu'en 2004 primo vaccination obligatoire avant l'entrée en collectivité chez l'enfant, ou dans le cadre d'une profession exposant au risque chez l'adulte.
 - arrêt de la commercialisation du vaccin BCG par multipuncture (Monovax®) en décembre 2005,
 - Remplacé par vaccin BCG SSI® (Staten Serum Institute de Copenhague) intradermique.

Les vaccins disparus:

- BCG
 - Prévention de formes graves neurologiques de la tuberculose chez les jeunes enfants,
 - Efficacité du vaccin BCG
 - entre 75 et 85% pour les formes graves du nourrisson et du jeune enfant, méningite et tuberculose disséminée
 - entre 50 et 75 % pour la tuberculose de l'adulte : trop faible pour empêcher la transmission de la maladie et d'enrayer l'épidémie mondiale.

Les vaccins disparus:

- BCG
 - Conclusion des débats de 2006
 - efficacité limitée du vaccin,
 - effets indésirables plus nombreux avec la forme intra dermique
 - baisse d'incidence de la tuberculose en France
- Le 9 mars 2007 le Comité technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'hygiène publique de France ont émis un avis recommandant:
 - la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG
 - un régime de recommandation forte pour les enfants les plus exposés.

Les Vaccins

D'aujourd'hui

- Comment sont fabriqués les vaccins
 - D'après « PRODUCTION DES VACCINS : La spécificité biologique » de Christine Fauritte, Responsable du Département Affaires Réglementaires France
- Qui
- Le calendrier vaccinal
- Vaccins Récents
- Les arlésiennes
 - HIV, HCV, malaria

Comment sont fabriqués les vaccins: **Cadre Réglementaire**

1. Autorisation de mise sur le marché

Délivrée par les Autorités de Santé sur la base d'un dossier qui montre :

- La qualité
- L'innocuité => Rapport bénéfice / risque
- L'efficacité

Spécificités des vaccins ou produits biologiques : Reproductibilité des procédés (et organismes)

Sécurité virale et Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) à démontrer.

Comment sont fabriqués les vaccins: **Cadre Réglementaire**

2. Libération des lots avant commercialisation

Contrôles réalisés à toutes les étapes de la fabrication

- Expertise indépendante par les laboratoires officiels de contrôle
France : AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de sante)
- Obligatoire pour **tous les lots de vaccins**
- Délai standard de réponse après envoi des échantillons du lot : 60 jours ouvrables

Pour les vaccins importés des USA : Contrôle à l'importation obligatoire

Exemple : R.O.R. Vax

Contrôles selon des normes de la Pharmacopée Européenne et de la Conférence Internationale d'Harmonisation (Europe / USA / Japon)

Comment sont fabriqués les vaccins : *Les Principaux types de vaccins*

- **Vaccins viraux vivants :**
 - Oreillons, Rougeole, Rubéole, Polio (oral), Fièvre jaune
- **Vaccins viraux inertes :**
 - Grippe, Rage, Polio (injectable), Hépatite A, Encéphalite japonaise
- **Vaccins bactériens inertes :**
 - Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Hib (*Haemophilus influenzae b*), Méningocoques, Typhoïde, Pneumocoques.
- **Vaccins obtenus par recombinaison génétique :**
 - Hépatite B

- Vaccins monovalents
- Vaccins combinés :
 - Avantage: peu d'injections
 - Inconvénient : augmentation significative de la complexité de production



- La nouvelle installation de fabrication de vaccins pour la grippe va doubler sa capacité de production et la porter à 60 millions de doses (Dresde, GSK)

Comment sont fabriqués les vaccins : **Production** :

1^{ère} étape : fabrication biologique

- banque de germes
- Culture => maîtrise et bonnes connaissances des pathogènes
 - => germes bien caractérisés aux propriétés constantes (pas de dérive génétique).
 - => milieux de culture complexes.
 - => maîtrise de l'asepsie, la stérilité, des paramètres de culture : T°, Temps, pureté, aspect du germe, pH, agitation.
- Pour les virus, nécessité d'une culture de cellules animales.
- Récolte de l'Ag et sa purification (par précipitation, chromatographie, ultracentrifugation.)
- Inactivation et conservation des propriétés antigéniques (inactivation par la chaleur, agent chimique : formol ou propionolactone).
- => Obtention de la valence antigénique ie principe actif du vaccin



- Des techniciens de la société Sanofi Pasteur procèdent, dans une usine située en France, à la culture de virus qui serviront à la production de vaccins inactivés contre la poliomyélite.

Comment sont fabriqués les vaccins : **Production** : 2^{ème} étape : fabrication pharmaceutique

- Mélange les antigènes entre eux pour obtenir la formulation finale.
- préparation du produit final vrac : addition de stabilisants, de diluants et d'adjuvants.
- répartition du produit en doses standardisées et lyophilisation
 - => respect des conditions de la chaîne d'asepsie et de la chaîne du froid.
 - personnel formé et habillé,
 - locaux avec air stérile, machines nettoyées aseptiques.



Comment sont fabriqués les vaccins : **Production des Vaccins : du concret**

Exemple 1:

- Mise sous forme pharmaceutique d'un vaccin hexavalent : les conditionnements sont différents selon les patients, les produits, et les clients.
- Pour l'année 2000: 1,4 milliards d'Ag, soit 116 millions de seringues, flacons et ampoules.

Exemple 2:

- Pour augmenter la taille du fermenteur et la capacité de production du vaccin polio (oct.1996, autorisation espérée pour avril 2000) :
- 1 an pour la construction du plan de validation, 3 mois pour la modification du matériel, 12 mois pour la validation.
- 10 mois pour produire les lots de consistency (répétitivité des systèmes de production) et 10 mois pour les études de neurovirulence.
- Et 12 mois de délai de dépôt de dossier et de réponse de l'agence.
Résultat: Variation autorisée en juillet 2001.



- Les Packages Units (GSK)

Comment sont fabriqués les vaccins : **Contrôles des Vaccins 1**

Assurance de qualité au cours de la fabrication

- Qualification des matières premières, des équipements, des procédés, des opérateurs, des contrôles (produits et environnement)
- Documentation des techniques, des qualifications, des dossiers de lots, des résultats de contrôle
- Formation des opérateurs
- Dossier d'enregistrement
- Inspections : audits des fournisseurs, des sous-traitants, auto-inspection, inspections nationales et internationales
- Contrôle des produits

Contrôles en cours de production des principes actifs :

- A toutes les étapes de production (matières premières, semences microbiennes, cultures, récoltes, inactivation...) et représentent = de 3/4 du temps des cycles de fabrication.

Contrôle du produit final vrac et du produit fini :

- Tests physico-chimiques
- Tests d'activité
 - test in-vitro : charge antigénique
 - tests d'activité sur animaux (immunogénicité, challenge, etc.) => longueur des tests, choix des animaux, variabilité, problèmes éthiques, économiques
 - titrage biologique dans des systèmes cellulaires pour les vaccins viraux atténués
- Tests de pureté
- Tests de sécurité microbiologique
- Tests d'innocuité

Comment sont fabriqués les vaccins : **Contrôles des Vaccins 2**

Lorsqu'il y a:

- Conformité du dossier de fabrication au dossier d'AMM
- Conformité des résultats des contrôles au dossier d'AMM,

=>

- La libération interne et l'envoi des échantillons pour libération officielle par un laboratoire officiel (AFSSAPS, + 60 jours).
 - Établissement d'un certificat : European Batch Release (EBR)
 - Autorisation de commercialisation (+ 7 jours)

- Exemples :
 - contrôle du vaccin *Haemophilus influenzae b* conjugué: entre la culture et la purification, il y a 6 étapes de contrôle.
 - Entre la culture de *Clostridium tetani* et la détoxification de la protéine tétanique, il y a 10 étapes de contrôle.
 - ***Temps de cycle:***
 - **Fabrication 20 jours**
 - **Contrôles 192 jours => 10 mois**

Comment sont fabriqués les vaccins : **Conclusions**

- Processus long, complexe et très spécialisé
- Nombreux contrôles
- **Dans le futur :**
- Développement d'antigènes vaccinaux encore mieux caractérisés.
- Développement de méthodes de contrôles plus précises, robustes, appropriées.
- Eviter les tests sur les animaux.

Qui

- Les producteurs de vaccins entrent dans 5 catégories :
 - **multinationales américaines,**
 - **multinationales européennes,**
 - **producteurs locaux dans les pays industrialisés,**
 - **fournisseurs des pays émergents ; et**
 - **producteurs locaux dans les pays à revenus faibles et moyens.**

Type de producteur	Exemples	Echelle d'opérations de vaccin	Types de vaccins produits	Principaux clients	Nombre de différents vaccins produits
multinationales américaines	Merck Sharpe & Dohme (MSD), Wyeth-Lederle	Faible	Vaccins pédiatriques de spécialité, pédiatriques améliorés, pour adultes	Essentiellement pays à revenus élevés	Peu
Multinationales européennes	Aventis Pasteur, GlaxoSmithKline (GSK), Chiron	Elevée	Tous les types (vaccins PEV de base, pédiatriques améliorés, adultes et voyageurs)	Tous les acquéreurs, marchés du secteur public des pays à revenus élevés et pays en développement	Un grand nombre
Producteurs locaux dans les pays industrialisés	Statens Serum Institute (SSI)/Danemark, Powderject/RU, CSL/Australie	Faible	Vaccins PEV de base (BCG, TT, DTC à germe entier) et pédiatriques améliorés (ROR, IPV)	Essentiellement pour le marché du pays de production ; certaines ventes à des pays à revenus faibles ou moyens	Peu
Fournisseurs des pays émergents	GreenCross Vaccines/Corée, Serum	Modérée - élevée	Vaccins PEV de base et/ou pédiatriques améliorés	Marché national et marchés de pays à	Moyen- un grand nombre

Le calendrier vaccinal

Calendrier des vaccinations 2008 - Tableau synoptique

Âge	Vaccins									
	BCG	Diphtérie Tétanos	Poliomyélite ¹	Coqueluche	Hib	Hépatite B	Pneumocoque	Rougeole Oreillons Rubéole	Papilloma virus humain	Grippe
Naissance	<i>BCG²</i>					Hep B ³				
2 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib		Pn7 ⁶			
9 mois								Rougeole oreillons rubéole ⁷		
12 mois							Pn7 ⁶	Rougeole oreillons rubéole ⁸		
16-18 mois			DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Rougeole oreillons rubéole ⁸		
24 mois									Pn7 ¹⁸	
< 6 ans										
6 ans			DT ¹⁰	Polio						<i>Grippe⁹</i>
11-13 ans			DT	Polio	Ca ⁴		Rattrapage ¹¹	Rattrapage ¹²		
14 ans										
15 ans										
16-18 ans			dT ¹⁴	Polio	ca ¹⁶ Rattrapage			Pn23 ²¹	Rattrapage ²³	
23 ans							Hep B ²⁴		Rattrapage ¹³	
26-28 ans			dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵	ca ¹⁷					
> 28 ans		dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵					Rubéole ¹⁹		
≥ 65 ans									56 Grippe ²⁰	

5/12/08

Michèle Ottmann

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

LEGENDE DU TABLEAU

Les vaccins indiqués sur fond bleu soutenu existent sous forme combinée :

- Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio,
- Diphtérie, tétanos, polio, coquelucheux acellulaire,
- Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio, coquelucheux acellulaire,
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, Hib,
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, Hib, Hépatite B.

Les vaccins indiqués en gras correspondent aux recommandations générales.

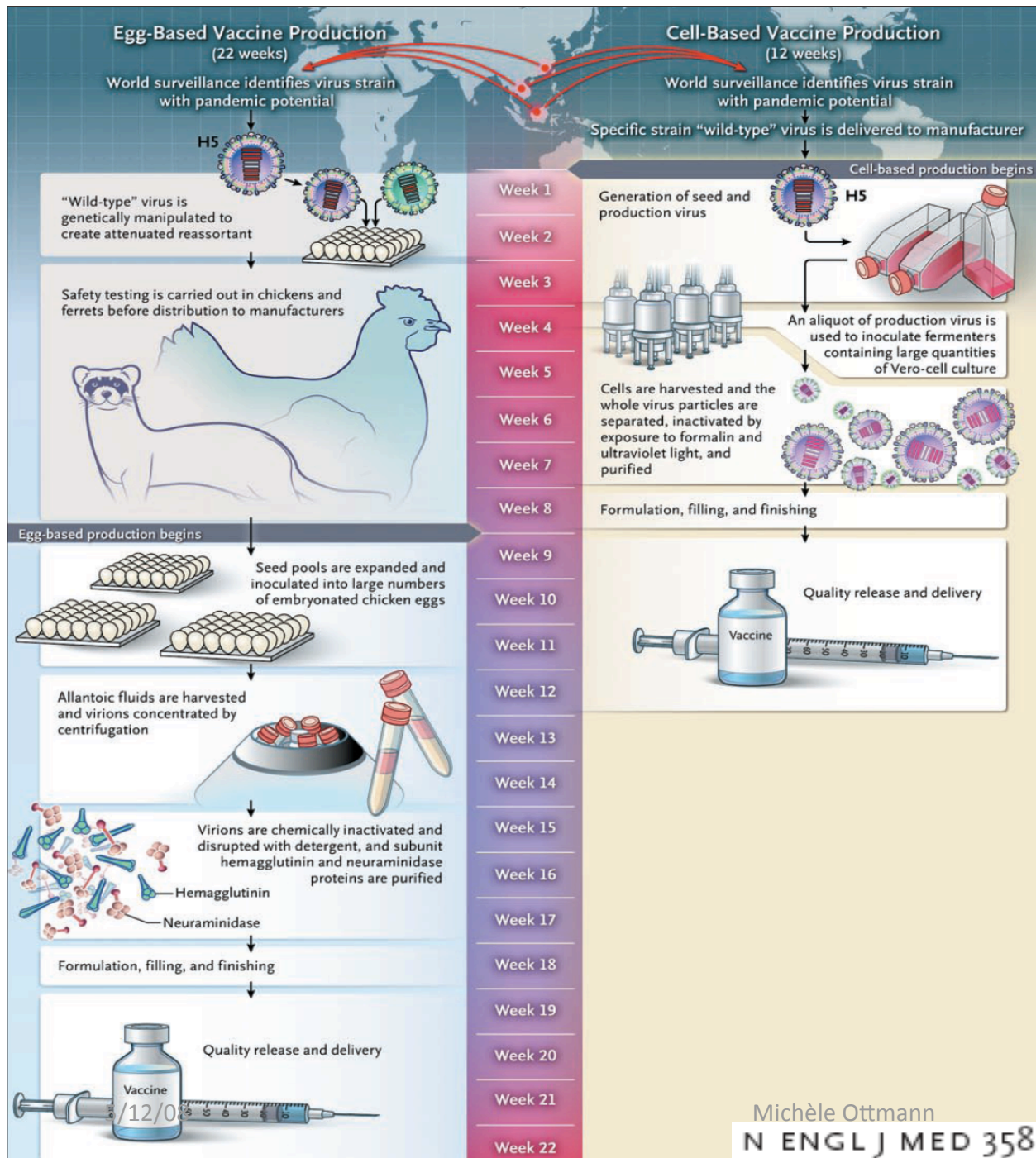
Les vaccins indiqués en italique ne sont proposés que pour des risques spécifiques.

NOTES

1. Le vaccin poliomyélitique inactivé est le seul utilisé.
2. *La vaccination BCG par voie intradermique est fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose au plus tôt et si possible à la naissance ou au cours du premier mois de vie. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.*
3. *A la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin autre que HBVAX Pro® 5µg et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois d'âge. Schéma en 4 doses (0-1-2-6) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 2 kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'antigène et anticorps anti-HBs, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.*
4. La vaccination est pratiquée avec le vaccin acellulaire (Ca).
5. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les enfants avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, avec un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième cinq à douze mois après la date de la deuxième injection.
6. La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Pn7) est recommandée à partir de l'âge de 2 mois pour tous les enfants. Le rappel a lieu entre l'âge de 12 et 15 mois.
7. Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. *Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer dès l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois d'âge et suffit. Si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé entre 6 et 8 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de l'âge de 12 mois.*
8. La vaccination complète comprend deux doses, la première dose à l'âge de 12 mois, la deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois.
9. *Pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, les adolescents et les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails Recommandations particulières) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile). Pour l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.*
10. En cas de pénurie de DT Polio, le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio) peut être utilisé à partir de l'âge de 6 ans.
11. Si la vaccination contre l'hépatite B n'a pas été pratiquée dans l'enfance : un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième cinq à douze mois après la date de la deuxième injection.
12. Deux doses de vaccin triple associé rougeole, oreillons, rubéole à au moins un mois d'intervalle sont recommandées pour tous les enfants entre 24 mois et 16 ans en 2008 (nés entre 1992 et 2006) n'en ayant pas bénéficié, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies.
13. Une dose de vaccin trivalent pour les personnes âgées de 17 à 28 ans (nées entre 1980 et 1991) n'ayant pas été vaccinées.
14. A partir de l'âge de 16 ans, on utilise le vaccin diphtérique contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio).
15. A renouveler tous les 10 ans.
16. *En rattrapage à partir de 16 ans pour les enfants qui n'ont pas reçu le rappel recommandé incluant la composante coquelucheuse à l'âge de 11-13 ans. Ce rattrapage est effectué avec un vaccin dTcaPolio.*
17. *Pour certains professionnels de santé et de la petite enfance ainsi que les adultes ayant un projet parental dans les mois ou les années à venir, ou n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse au cours des dix dernières années, un rappel de vaccination coquelucheuse acellulaire (avec des doses réduites en antigènes coquelucheux : ca) combiné au dTPolio est recommandé.*
18. *Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois d'âge non préalablement vaccinés, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la 2^e dose de vaccin conjugué.*
19. *La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut au plus tôt après la sortie.*
20. Tous les ans.
21. *Chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valent (Pn 23) est recommandée, tous les cinq ans, pour les personnes à risque élevé d'infection à pneumocoque.*
22. La vaccination contre les infections à papillomavirus est désormais recommandée à toutes les jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV.
23. *Une mesure de rattrapage est prévue et le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'ont pas eu de rapports sexuels ou au cours de l'année qui suit le début de leur vie sexuelle. Cette mesure de rattrapage pourrait être proposée à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain ou lors d'une consultation pour tout autre motif.*
24. Selon un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième cinq à douze mois après la date de la deuxième injection, pour les personnes à risque (Cf. recommandations particulières).

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité sans suppression ni ajout

Les nouveaux vaccins



Développement d'un vaccin grippal sur cellules

Les nouveaux vaccins: Rotavirus

- Le rotavirus : diarrhées aiguës sévères du nourrisson et du jeune enfant de moins de cinq ans
 - risque de déshydratation potentiellement grave si elle n'est pas correctement prise en charge.
 - Le rotavirus est très résistant dans l'environnement et donc très contagieux.
- En France, la vaccination systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois n'est pas recommandée. (44)
- Dans d'autres pays, y compris en Europe (ex : Autriche, Belgique), la vaccination généralisée de tous les nourrissons de moins de 6 mois est recommandée.
- Site internet : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

Les nouveaux vaccins: varicelle/zona

- Après une varicelle, le virus s'installe et persiste dans les ganglions nerveux sensitifs.
- La réactivation du virus conditionnée par divers facteurs, provoque le zona.
- A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation officielle concernant une vaccination large contre le virus du zona dans l'attente de données d'efficacité à long terme. (44)
- Site internet : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

Les nouveaux vaccins : HPV

- papillomavirus humain (HPV)
- maladie sexuellement transmissible , tropisme particulier pour la femme jeune.
- cancer du col de l'utérus HPV16 et 18 .
- Dépistage : frottis
- Epidémiologie:
 - Cancer 1,4 millions de femmes dans le monde (2ème cancer de la femme dans le monde chez la femme de plus de 44 ans).
 - 500 000 nouveaux cas chaque année dont près de 4 000 en France.
 - mortalité
 - 230 000 décès par an dans le monde
 - plus de 1 500 en France.

Les nouveaux vaccins : HPV

- Vaccin HPV 16, 18
- recommandée à toutes les jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV.
- Les schémas de vaccination : 3 doses selon un schéma vaccinal dépendants des vaccins 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois.
- Vaccin proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.
- Remarque : La vaccination ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais elle vient renforcer les mesures de prévention.

Site internet : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

Les défis

- HIV
- HCV
- Paludisme

bibliographie

- Calendrier Vaccinal
 - <http://www.service-public.fr/actualites/00829.html>
 - INVS : <http://www.invs.sante.fr>
 - Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative
- Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)
 - www.invs.sante.fr/beh/index.html
- Dossiers sur les vaccins:
 - <http://www.gsk.fr/gsk/votresante/vaccination/definition.html>
- Grippe :
 - <http://www.grog.org>
 - <http://www.grippe-geig.com/>