

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 juillet 2020  
Par M ORAL Roman**

---

**LA RETICENCE A LA VACCINATION :  
Technologies innovantes comme alternatives à l'utilisation  
des sels d'aluminium.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dr. Karrout Youness, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr. Karrout Youness, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Dr. Carnoy Christophe, Maître de conférences en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membre extérieur :** M. Thorel Alexis, Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint à la Pharmacie de la mairie à Fruges.



## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : SAVINA	Marie-Dominique

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie

M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Remerciements

### **A Monsieur le Dr Youness Karrout,**

*Maître de conférences de l'université de Lille en Pharmacotechnie Industrielle.*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je tenais aussi à vous remercier pour votre disponibilité en tant que directeur de thèse, vos conseils précieux ainsi que l'intérêt que vous avez apporté à mon travail. Je vous suis infiniment reconnaissant.

### **A Monsieur le Dr Christophe Carnoy,**

*Maître de conférences de l'université de Lille en immunologie.*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être l'assesseur de ma thèse ainsi que l'intérêt que vous avez porté pour mon travail. Puissiez-vous trouver ici le témoignage de mon plus grand respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Dr Alexis Thorel,**

*Docteur en Pharmacie.*

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci également pour tous les bons moments passés ensemble. Tout simplement merci.

### **A mon frère,**

Pour son soutien infaillible durant toutes ces années ainsi que pour ta motivation partagée. Je ne peux que te remercier. Merci pour ton enthousiasme sans failles.

### **A ma petite sœur,**

Pour ta joie de vivre et tout le bonheur que tu m'as apporté malgré la distance qui nous sépare.

### **A mes parents,**

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années dans mon parcours universitaire. Je vous remercie pour l'ensemble de vos encouragements qui m'ont aidé à conclure la rédaction de ce travail. Merci.

### **A mes grands-parents,**

Pour m'avoir encouragé dès les premières années dans mes études. Je vous suis infiniment reconnaissant.

### **A Marine,**

Pour ton aide ainsi que ton soutien durant mes études de pharmacie mais également lors de la rédaction de ce travail. Merci pour ta motivation qui me pousse toujours plus loin.

### **A mes amis,**

A l'ensemble de mes amis, je voudrais vous remercier également pour votre soutien et les bons moments passés ensemble. Tous ces moments magiques passés ensemble resteront gravés dans ma mémoire.

# TABLE DES MATIERES

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>1</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>2</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>3</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>I. Généralités sur la vaccination .....</b>	<b>5</b>
1. Histoire de la vaccination .....	5
1.1. La période antique.....	5
1.2. Les premiers pas de la vaccination .....	6
1.3. La fin du XIXème siècle.....	7
1.4. Le début du XXème siècle.....	8
1.5. L'après 2 <sup>Nd</sup> guerre mondiale.....	9
1.6. La vaccination ces 30 dernières années .....	10
1.7. Un futur encourageant.....	11
2. Principe de la vaccination .....	13
2.1. Définition de la vaccination.....	13
2.2. Principes immunologiques de la vaccination .....	13
2.3. Bases immunologiques .....	14
2.4. La réponse humorale et la réponse cellulaire.....	16
2.5. Les antigènes thymo-indépendants.....	19
2.6. Les antigènes thymo-dépendants.....	19
2.7. Que se passe-t-il lors de la vaccination ? .....	20
3. La composition d'un vaccin.....	21
3.1. Le constituant actif des vaccins.....	21
3.2. Les excipients.....	25
3.3. Les résidus .....	27
4. Les voies d'administration des vaccins.....	28
5. La législation Française sur la vaccination.....	29
5.1. Les obligations vaccinales.....	29
5.2. Les professionnels de santé acteur de la vaccination .....	30
5.3. Indemnisation de l'état vis-à-vis de la vaccination.....	31
5.4. Responsabilité du pharmacien .....	31

6.	La vaccination en santé publique.....	32
6.1.	La vaccination dans le monde.....	32
6.2.	La situation Française .....	33
<b>II.</b>	<b>Les polémiques à l'origine de la réticence.....</b>	<b>35</b>
1.	Opinion publique sur la vaccination .....	35
1.1.	Adhésion générale à la vaccination .....	35
1.2.	Adhésion selon le vaccin .....	36
1.3.	Disparités régionales .....	36
1.4.	Perceptions des parents.....	37
2.	Les sources d'informations .....	38
3.	Internet : principale source de la population anti-vaccin .....	39
3.1.	Les motivations des fake news.....	40
3.2.	Elément contextuelle aggravant la situation .....	42
4.	Réponse des pouvoirs publics .....	43
5.	Principales controverses.....	44
5.1.	La polémique sur l'autisme et le vaccin ROR .....	44
5.2.	Vaccin contre Hépatite B et Sclérose en plaque.....	46
<b>III.</b>	<b>L'aluminium : polémique et alternatives à son utilisation dans les vaccins.....</b>	<b>49</b>
1.	Le devenir de l'aluminium dans l'organisme .....	49
1.1.	Exposition à l'aluminium .....	49
1.2.	Absorption de l'aluminium .....	50
1.3.	Distribution de l'aluminium.....	50
1.4.	Élimination de l'aluminium .....	51
1.5.	La toxicité de l'aluminium .....	51
2.	L'Aluminium utilisé dans les vaccins.....	52
2.1.	Mécanisme d'action des adjuvants.....	53
2.2.	Mécanisme d'action des sels d'aluminium.....	54
2.3.	Injection d'aluminium intramusculaire.....	55
2.4.	Tolérance .....	56
3.	La controverse.....	57
4.	La Myofasciite à macrophages .....	58
4.1.	Une entité histologique.....	58
4.2.	La MFM associée à plusieurs maladies.....	59
4.3.	Pharmacovigilance de la MFM .....	60

4.4. Conclusion sur la MFM.....	61
5. Les Alternatives technologiques à l'utilisation de l'aluminium.....	62
5.1. Adjuvant minéraux.....	63
5.2. Les émulsions.....	64
5.3. Adjuvant vésiculaires.....	67
5.4. Adjuvant composé.....	73
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>75</b>
<b>V. Bibliographie.....</b>	<b>76</b>
<b>VI. Annexes.....</b>	<b>84</b>

# **Liste des abréviations**

AC : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARS : Agence régionale de santé

ASIA : Autoimmune Inflammatory/Syndrome Induced by Adjuvants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CPA : Cellules présentatrice d'antigène

DMPG : Dimyristoyl phosphatidylglycerol

DPPC : Dipalmitoyl phosphatidylcholine

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

FDA : Food and Drug Administration

HPV : Human Papillomavirus

IM : Intra-Musculaire

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MFM : Myofasciite à Macrophage

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SEP : Sclérose en plaques

# Liste des figures

Figure 1 : Principale barrière anatomiques de l'immunité innée .....	14
Figure 2 : Les acteurs de l'immunité acquise.....	15
Figure 3 : L'immunité adaptative à médiation humorale (4).....	16
Figure 4 : Présentation d'un peptide antigénique à lymphocyte T .....	17
Figure 5 : La réponse à médiation cellulaire.....	18
Figure 6 : Evolution de la concentration en AC après vaccination (5) .....	20
Figure 7 : Effet de l'adjuvant sur la réponse immunitaire .....	26
Figure 8 : L'Adhésion vaccinale en fonction du vaccin (22).....	36
Figure 9 : Les sources d'informations pour les patients (22) .....	38
Figure 10 : Les principales sources d'exposition à l'aluminium (49).....	50
Figure 11 : Exposition à l'aluminium vaccinale (49).....	52
Figure 12 : Biopsie du muscle deltoïde des patients atteints de MFM(62) .....	58
Figure 13 : Nombre de cas déclaré de MFM dans le monde(49).....	60
Figure 14 : Evolution des adjuvants à travers le temps. (70).....	62
Figure 15 : L'adjuvant à base de squalène MF59(84) .....	65
Figure 16 : La structure de l'AS03 (84) .....	66
Figure 17 : Différentes stratégies peuvent être employées pour incorporer des antigènes et des immunostimulateurs (85).....	67
Figure 18 : Exemple structurel d'un Virosome (86).....	68
Figure 19 : Structure d'une microparticule à base de Polymère (92) .....	69
Figure 20 : Antigène en surface de la microparticule biodégradable. (88).....	70
Figure 21 : La nano-perle ( Nano-bead) (92) .....	71
Figure 22 : Structure d'un ISCOMs (92) .....	72
Figure 23 : Micrographie électronique à couche mince d'adjuvant ISCOMATRIX.(93) .....	72

# **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Dates de développement des différents vaccins. (3) .....	12
Tableau 2 : Les vaccins vivants atténués (8).....	21
Tableau 3 : Les vaccins inactivés (9).....	23

# Introduction

Il y a 30 ans, le 8 mai 1980, l'assemblée mondiale de la santé déclare la fin de la variole. La maladie ayant dévasté l'humanité pendant 3000 ans n'est plus. Ce succès fut le fruit de campagne de vaccination massive. Il est encore aujourd'hui, sans contexte l'un des succès majeurs de la vaccination. Néanmoins, 30 ans plus tard la vaccination est à l'origine de nombreuses réticences notamment en France.

Si la réticence à la vaccination a toujours existé à travers l'histoire, elle n'a jamais disparu à tel point que ces dernières années la méfiance envers les vaccins est en constante augmentation.

Les nombreuses controverses relayées dans la presse et les réseaux sociaux ainsi que la méfiance envers les pouvoirs publics sont des facteurs défavorisant. Un exemple de l'impact considérable de la défiance envers la vaccination, est l'augmentation colossale des cas de rougeole dans le monde malgré l'existence d'un vaccin. L'OMS considère même la réticence à la vaccination comme l'une des plus grandes menaces de l'humanité dans un avenir proche.

En France, une des polémiques ayant le plus d'impact au sein de la population concerne les adjuvants aluminiques. En effet, la présence d'aluminium au sein du vaccin dérange, la perspective d'injecter dans le muscle chez un patient sain un élément considéré toxique n'est pas envisageable pour une partie de la population.

Ainsi, de nombreuses études scientifiques ont démontré qu'il n'y avait pas de lien établi entre la présence d'aluminium dans les vaccins et l'apparition de symptômes variés tels que la fatigue chronique, des difficultés neurocognitives etc... Malheureusement, comme dans le cadre de la rougeole et son lien avec l'autisme, les sources d'information erronées perdurent et sont relayées en masse sur les réseaux sociaux. Dans ce cadre, le rôle des professionnels de santé est primordial afin de rassurer les populations les plus sensibles aux "fake news".

Le développement d'alternatives à l'utilisation des sels d'aluminium est une des solutions envisagées, afin d'améliorer la confiance envers les vaccins. En effet, en améliorant l'efficacité et la tolérance des vaccins en toute transparence via les nouveaux adjuvants non aluminiques, l'impact sur l'opinion publique ne peut qu'être que bénéfique.

# I. Généralités sur la vaccination

## 1. Histoire de la vaccination

La vaccination est une longue histoire qui a considérablement impacté l'humanité. En effet, elle est à l'origine de l'éradication d'épidémies autrefois dévastatrices comme la poliomyélite, la diphtérie ou encore la coqueluche.

De Jenner avec l'atténuation en passant par Pasteur et son vaccin contre la rage, l'objectif de la vaccination a toujours été le même : prévenir le corps humain contre un agent infectieux potentiellement mortel. Cette prévention permet au corps de se défendre lors de son prochain contact avec celui-ci. Il est donc question ici d'inoculer un agent infectieux à une personne saine, ce qui sera à l'origine de nombreuses réticences dans l'histoire.(1)

### 1.1. La période antique

Nous sommes en 430 av. J-C à Athènes, la capitale de la Grèce antique est touchée par une dramatique épidémie de peste qui ravage la cité. Thucydide, homme politique, grand stratège mais aussi historien athénien observe et écrit : « ceux qui en avaient réchappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon qui fut mortelle. ». C'est l'une des premières observations d'une potentielle résistance à un agent infectieux. On considère à l'époque que cette résistance est due à une certaine accoutumance au poison ou bien par l'épuisement d'une matière interne à l'organisme.

La période antique n'étant pas avare en légende, il existe une légende selon laquelle Mithriade (132 av. J.-C. - 63 av. J.-C.), roi du Pont<sup>1</sup>, aurait ingéré du poison à de petites doses dans le but de le rendre ce poison inoffensif par accoutumance. En 63 avant J-C, le grand mithridate est vaincu par Rome. Afin de se suicider, il décide d'ingérer une dose importante du dit poison. Malheureusement pour lui, il survit, et doit se faire tuer à l'arme blanche par un serviteur. Cette légende décrit le phénomène dit de démithridatisation c'est-à-dire l'accoutumance par ingestion de doses croissantes de poison.

---

<sup>1</sup> Le Royaume de Pont est un royaume antique situé sur la côte méridionale de la mer Noire actuellement en Turquie.

## 1.2. Les premiers pas de la vaccination

La variole est décrite au V<sup>e</sup> siècle ap. J-C, dans des écrits médicaux chinois mais c'est à partir du XI<sup>e</sup> siècle que la pratique de la variolisation en Chine devient plus fréquente. La variolisation consistait à faire porter à un enfant sain, pendant plusieurs jours, les sous-vêtements d'un enfant infecté ou bien en utilisant les squames broyées d'un patient dans les narines d'un sujet sain.

Dès le XVI<sup>e</sup> siècle, en Inde, la variolisation était une pratique régulière chez les Brahmanes. Il en était de même pour différents groupes ethniques de l'Empire Ottoman.

C'est en 1673 que la première variolisation en Europe est signalée par Bartholin.

Les résultats de la variolisation en Angleterre, au début du XVIII<sup>e</sup> siècle, étaient assez irréguliers, en effet 2 à 3 pourcents des personnes décédaient de la variole contractée.

En 1774, Louis XV meurt de la variole, la même année en France, Louis XVI ainsi que les membres de la famille royale se font inoculer.

En France, la variolisation prend plus de temps à se reprendre, ce qui coutera cher à l'armée Napoléonienne lors de la guerre Franco-Prussienne des années plus tard.

La première approche scientifique sera réalisée en Angleterre le 14 mai 1796 par Edward Jenner, celui-ci inocule dans la peau d'un enfant de huit ans du pus de vache contaminé par la variole bovine.

L'approche scientifique consiste à vérifier durant le mois suivant si le jeune sujet ne développera pas la variole cette fois-ci avec du pus humain beaucoup plus virulent. Il décrira ses observations dans deux décrets *An Inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae*, et *Further Observations on the variolae vaccinae*. C'est donc grâce à Jenner qu'apparaît le concept de virulence, d'atténuation, de revaccination.

La France, prend conscience de son retard, durant la guerre franco-prussienne en 1870. En effet, sur les 800.000 soldats allemands revaccinés tous les 7 ans, on n'observe que 5.4 % de décès dus à la variole, à l'inverse sur les 1 million de soldats Français, on observe plus de 18.7 % de décès. Ainsi, il y eut plus de morts dus à la variole du côté français que de soldats allemands tués au combat.

Il faut attendre 1902, pour que la vaccination contre la variole devienne obligatoire.

Ce n'est qu'en 1977, après plusieurs programmes de vaccination massive par l'OMS<sup>2</sup> que la variole est éradiquée.

---

<sup>2</sup> OMS : Organisation mondiale de la santé

### 1.3. La fin du XIX<sup>ème</sup> siècle

À la fin des années 1870, Pasteur ayant travaillé sur l'origine des maladies infectieuses et l'injection de germes atténués, recherche un moyen d'atténuer la bactérie responsable du choléra. Le but de Pasteur est de développer une méthode plus sûre afin d'éviter de transmettre d'autres maladies lors de la vaccination de patient en patient ; objectif qu'il attendra avec la vaccination du choléra du poulet à l'aide d'une souche ayant perdu sa virulence.

Très rapidement, Pasteur développe le vaccin contre le charbon des moutons<sup>3</sup>, efficacité prouvée devant un ensemble de journaliste ce qui permettra à Pasteur de gagner en notoriété mais son coup d'éclat arrivera le 4 juillet 1885.

En effet, c'est à cette date qu'il inocule au jeune Joseph Meister, un traitement contre la rage, après que celui-ci se soit fait mordre par un chien. Bien que n'ayant pas la preuve que le chien était porteur du virus, Joseph survivra et ce succès retentira dans toute la presse. De nombreux survivants à la suite d'une morsure de chien ou de loup deviendront l'étendard de la vaccination. Néanmoins malgré le succès débutant de la vaccination, le principe d'introduire délibérément un germe mortel sous quelque forme que ce soit à un être humain était considéré comme une abomination. Les cas de rage qui survenaient malgré la vaccination étaient considérés comme des meurtres.

Déjà à cette époque, on observe dans le monde médical de nombreuses réticences à la vaccination. Le décès de patient ayant été mordu et vacciné trop tard, donnant mauvaise presse de la vaccination.

En 1896, Wilhelm Kolle en Allemagne met au point un vaccin contre le choléra tué par la chaleur, et Haffkine, en Inde, un vaccin contre la peste.

En 1897 Ehrlich développe sa théorie sur l'existence de récepteurs immunitaires, contribution majeure dans la compréhension des interactions entre toxines et antitoxines. Ainsi, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on disposait de deux vaccins antiviraux, tous deux vivants : vaccin antirabique et vaccin antivariolique, ainsi que de trois vaccins bactériens inactivés : typhoïde, choléra et peste.

---

<sup>3</sup> La maladie du charbon, également appelée fièvre charbonneuse, est une maladie infectieuse aiguë causée par la bactérie *Bacillus Anthracis*. Maladie rare chez l'homme on l'observe surtout chez les herbivores.

## 1.4. Le début du XXème siècle

En cette fin d'année 1908, deux scientifiques français, Albert Calmette et Camille Guérin définissent une nouvelle souche : le bacille tuberculeux. Ils la nommeront le bacille de Calmette et Guérin, plus simplement appelée BCG<sup>4</sup>. Après des années de recherches ce n'est qu'en 1921 que la première utilisation chez l'homme est testée.

Après une courte période de succès, un évènement tragique va réanimer la réticence des patients envers le vaccin du BCG. En 1929, à Lubeck, en Allemagne, 72 nourrissons décèdent sur un total de 252 nourrissons suite à une injection de BCG. La plupart des survivants ayant des formes de tuberculose chronique. Cet évènement tragique est la suite d'une erreur de contamination par une bacille d'origine Humaine. Néanmoins malgré cet évènement, le BCG est l'un des vaccins les plus utilisés au monde.

En 1915, Fernand Widal propose l'emploi d'un vaccin action triple associant au bacille de la typhoïde les bacilles para typhoïdiques A et B.

En 1937, le premier vaccin élaboré à partir d'œuf embryonné de poulet voit le jour. Ce premier vaccin contre la fièvre jaune développé par Max Theiller à partir d'un œuf embryonné est plus sûr et plus économique car il permet d'éviter la culture de virus sur animaux de laboratoire. Découleront de cette innovation technique deux vaccins, le vaccin anti grippal en 1944 puis contre les oreillons en 1947.

---

<sup>4</sup> BCG : Bacille de Calmette et Guérin

## 1.5. L'après 2<sup>Nd</sup> guerre mondiale

Au lendemain de la guerre, les États-Unis doivent faire face à une épidémie de poliomyélites. Cette pathologie connue depuis l'Antiquité terrorise le monde de par les séquelles physiques qu'elle laisse. En 1943, elle touche de plus en plus d'Américains et même le président Roosevelt n'est pas épargné. Il devient donc urgent de développer un vaccin antipoliomyélitique.

Ce premier vaccin par voie injectable est développé par Jonas Salk en 1954 pour la première fois via une culture tissulaire. Quelques années plus tard, en 1957, Albert Sabin met au point une version orale.

De nouveau, un accroc a lieu sur l'innocuité du vaccin, ce qui va malheureusement encore alimenter la réticence de la population face aux vaccins. Cet accident a lieu en juin 1955 où deux lots de vaccins n'avaient été que partiellement inactivés, ce qui contaminera 204 enfants par la poliomyélite.

À l'aide des possibilités de reproduction des virus sur cultures cellulaires, se développent dans les années qui suivent l'après-guerre de nombreux vaccins. Le vaccin de la rougeole en 1960, le vaccin de la rubéole en 1962, les oreillons en 1966 et enfin la varicelle en 1973.

En parallèle, les premiers vaccins utilisant des fragments de capsules polysaccharidiques d'origine bactérienne sont développés (méningite, typhoïde, infection aux monocoques etc...)

En France, un vaccin contre l'hépatite B est mis au point en 1979 par les techniques de recombinaison génétiques. Malgré cela, le VHB<sup>5</sup> est actuellement responsable d'environ 780 000 décès et de 4,5 millions de nouvelles infections par an dans le monde.

---

<sup>5</sup> VHB : Virus Hépatite B

## 1.6. La vaccination ces 30 dernières années

L'hépatite A est la plus fréquente des maladies virales évitable par vaccination susceptible d'être contractée au cours d'un voyage dans les régions à risque. En 1978, le vaccin contre l'hépatite A est mis au point par Provost et Hillman cultivé sur fibroblastes.

Au cours des années 1980, les vaccins coquelucheux acellulaires sont mis au point afin d'éviter les effets indésirables du vaccin classique à germes entiers. Certains pays comme l'Allemagne, la Suède et l'Italie allant jusqu'au refus de la vaccination avec le vaccin classique. Ces nouveaux vaccins acellulaires mieux tolérés ont permis d'éviter de nombreux décès mais aussi de réintroduire la vaccination chez les pays réticents.

En 1998, un vaccin contre le rotavirus est homologué. Malheureusement à la suite de quelques cas d'occlusion intestinale, le vaccin est retiré du marché. Depuis 2004, il existe deux vaccins à destination des nourrissons sans risque d'occlusions intestinale qui ont permis de diminuer partiellement les diarrhées aiguës.

La recherche contre le virus HPV<sup>6</sup> commence au début des années 90, l'université du Queensland en Australie développe un nouveau type de vaccin appelé le VLPs<sup>7</sup>. Ces particules seront utilisées par un laboratoire américain pour intégrer le génotype 16 du virus. Ce génotype est choisi car les cancers du col de l'utérus sont étroitement liés à une infection génitale par le papillomavirus humain notamment pour les types 16 et 18.

En 2006, le premier vaccin contre papillomavirus accède aux marchés dans un premier temps aux États-Unis puis en Europe. Le cancer du col de l'utérus est la cause majeure de décès chez les femmes dans les pays en développement. On estime que l'infection virale par le papillomavirus touche plus de 660 millions de personnes dans le monde, c'est l'infection virale la plus fréquente des voies génitales.

Ce vaccin a pour mission d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules. Ainsi, dans les pays où un nombre important de jeunes filles sont vaccinées comme l'Australie, la Suède et l'Angleterre, on a observé après 10 ans de vaccination une diminution importante du nombre de cas de lésions précancéreuses du col de l'utérus passant de 30 % des jeunes femmes infectés par HPV 16 ou 18 à 1.5 % en 2015.(2)

---

<sup>6</sup> HPV : Papillomavirus

<sup>7</sup> VLPs : Virus Like Particule

Une autre maladie infectieuse tout aussi répandue est la dengue. Elle est transmise par un moustique infecté par un virus. Celui-ci se répand de plus en plus dans les régions tropicales à travers le monde. Ces cinquante dernières années, on a observé une propagation du virus responsable de la dengue surtout en Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud ainsi qu'aux caraïbes.

Cette maladie est transmise par un moustique, ce qui exposerait le virus à environ 4 milliards d'individus répartie dans 128 pays. Dans ce contexte, un vaccin chimérique<sup>8</sup> est développé par Sanofi le Dengvaxia<sup>®</sup> puis commercialisé en 2015 aux Philippines. Ce même vaccin sera à la suite de plusieurs décès d'écolier retiré du marché en 2018. Depuis fin 2015, Dengvaxia<sup>®</sup> a déjà été approuvé dans plusieurs pays endémiques en Amérique latine et en Asie. Une demande de mise sur le marché est à l'étude aux Etats-Unis.

En juin 2015, un vaccin contre le Zona est commercialisé et remboursé partiellement pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Chaque année environ 300.000 personnes sont concernées par cette réaction tardive due au virus de la varicelle.

## 1.7. Un futur encourageant

Les évolutions récentes dans les domaines tels que la biologie moléculaire, la chimie, le séquençage génomique ont un impact sur l'amélioration des technologies vaccinales.

Si jusqu'à présent les vaccins étaient développés pour la prévention des maladies infectieuses, les récentes découvertes (Vaccin ADN, nouveaux adjuvant ...) ouvrent de nouvelles perspectives à l'utilisation des vaccins dans la prévention d'autres maladies comme les cancers, les allergies ou bien encore les maladies auto-immunes. Ces nouvelles technologies vont permettre d'agrandir le spectre de la vaccination à des publics plus sensibles comme les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées, les personnes âgées etc.

La stabilité des vaccins ainsi que leur stockage devraient dans un avenir proche être améliorés par les nombreuses recherches actuelles.

Enfin, les nouvelles technologies vont permettent d'améliorer certains modes d'administration encore peu exploités comme la voie transdermique ou par les muqueuses. De nombreuses recherches sont en cours afin d'améliorer le confort en évitant la voie injectable tout en améliorant une réponse immunitaire de qualité.(3)

---

<sup>8</sup> Vaccin Chimérique : technologie consistant à insérer les gènes d'intérêt dans le génome d'une souche vaccinale efficace, déjà utilisée en routine

## Dates de développement des différents vaccins

Année	Vaccin développé
<b>xviii<sup>e</sup> siècle</b>	
1798	Variole
<b>xix<sup>e</sup> siècle</b>	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
<b>xx<sup>e</sup> siècle</b>	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae b</i> conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
<b>xxi<sup>e</sup> siècle</b>	
2005	Zona
2006-2007	Papillomavirus

Tableau 1 : Dates de développement des différents vaccins. (3)

## **2.Principe de la vaccination**

### **2.1. Définition de la vaccination**

Le principe de la vaccination est assez simple : c'est l'administration d'un agent infectieux inactivé ou atténué dans le but de mimer certaines caractéristiques immunogènes de l'agent infectieux afin de prévenir un éventuel contact avec celui-ci qui pourrait être potentiellement dangereux.

### **2.2. Principes immunologiques de la vaccination**

L'agent infectieux inactivé ou atténué est constitué d'antigène : celui-ci sera considéré par le corps humain comme faisant partie du "non soi", l'inverse du "soi". Lorsque le corps est en contact avec un élément qu'il considère comme étant le "non soi", il va produire des anticorps<sup>9</sup> pour lutter contre cet antigène<sup>10</sup>. Le vaccin étant une préparation antigénique inactive, il n'y aura pas d'évolution vers la maladie. Le corps produira des anticorps afin de lutter contre la présence de l'antigène. Ceci afin de développer une réponse immunitaire spécifique mais aussi pérenne c'est ce qu'on appelle la "mémoire immunitaire". Si un individu vacciné sera de nouveau en contact avec l'agent infectieux, celui-ci sera rapidement éliminé par les anticorps présents dans le corps.

La vaccination est un acte de prévention sur un sujet sain, ce qui dans l'histoire a conduit à de nombreuses réticences.

Néanmoins, la vaccination a permis d'éradiquer de nombreuses maladies mortelles, comme la variole grâce à la couverture vaccinale. On parle de couverture vaccinale lorsqu'un certain pourcentage de la population est vacciné. Elle va permettre d'empêcher la circulation de l'agent infectieux. L'OMS estime que chaque année la vaccination permet de sauver entre 2 et 3 millions de personnes.(4)

La réponse immunitaire est activée suite au contact avec l'antigène vaccinal est un enchevêtrement de réaction complexe. Cependant on peut différencier au sein de celle-ci l'immunité innée qui est un mécanisme de défense rapide mais non spécifique et l'immunité adaptative qui elle est spécifique, moins rapide mais dotée d'une mémoire. C'est ce deuxième type d'immunité qui va nous intéresser concernant la vaccination. On distinguera au sein de l'immunité adaptative une réponse humorale et une réponse cellulaire.

---

<sup>9</sup> AC : Anticorps est une immunoglobuline dont le rôle est de reconnaître l'antigène afin de l'éliminer.

<sup>10</sup> Antigène : Un antigène est une substance étrangère à l'organisme, qui peut déclencher une réponse du système immunitaire.

## 2.3. Bases immunologiques

*La vaccination se base principalement sur le système immunitaire, mais comment fonctionne-t-il ?*

Il est important de rappeler comment fonctionne le système immunitaire afin de comprendre l'action du vaccin. Le système immunitaire ou encore système lymphatique a pour objectif de défendre l'organisme contre les substances étrangères comme certains agents infectieux type virus, bactérie. Il va donc distinguer dans un premier temps, les éléments du soi et du non soi.

Pour cela il se base sur un ensemble d'éléments coordonnés de reconnaissance et de défense qui vont permettre cette distinction. Au cours de la vie, il s'adapte au gré des contacts avec les substances étrangères au corps. Le système immunitaire détruit l'ensemble des éléments considérés comme le non-soi tels que les virus bactéries, parasites ou bien certaines molécules toxiques, ils représentent les antigènes.

On peut définir deux systèmes qui vont permettre à l'organisme de répondre plus au moins rapidement face à un agent infectieux.

### 2.3.1. Le système inné

Le mécanisme de défense non spécifique dit Inné car présent dès la naissance se concentre sur plusieurs éléments les barrières anatomiques telles que la peau, les muqueuses et une partie dit "induite" qui est la réponse immunitaire nécessitant des cellules phagocytaires et des cytokines<sup>11</sup>.

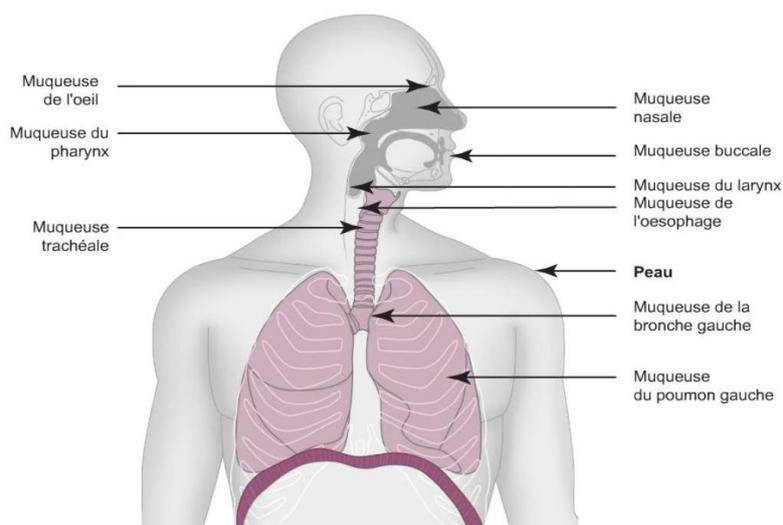


Figure 1 : Principales barrières anatomiques de l'immunité innée (D'après le livre fiche visuelle de biologie Dunod, 2014)

<sup>11</sup> Cytokine : Ensemble hétérogène de protéines ou de glycoprotéine soluble. Elles jouent le rôle de signaux afin que les cellules puissent agir à distance sur d'autres cellules pour réguler l'activité et la fonction

Ce mécanisme ne prend pas en compte la nature du micro-organisme. À l'inverse, le mécanisme de défense dit "spécifique" tient compte de la nature du micro-organisme. Il est centré sur l'immunité acquise. Le système inné a pour principal fonction de constituer une première barrière physique et chimique contre les agents infectieux.

### 2.3.2. Le mécanisme de défense spécifique dit acquis

L'immunité acquise est spécifique de l'agent qui a provoqué sa réaction dans le passé. Cette immunité est spécifique de cet antigène pour un agent infectieux mais elle est aussi acquise dans le temps à l'aide de la mémoire immunitaire. On observe lors d'une deuxième rencontre entre le corps et l'agent infectieux une réponse bien supérieure qui permet d'éliminer rapidement l'agent infectieux.

Les acteurs de l'immunité acquise sont les organes lymphoïdes primaires dit "centraux" et les organes lymphoïdes secondaires.

Les organes lymphoïdes primaires ont pour vocations de produire les cellules immunitaires telles que les lymphocytes. On retrouve ici la moelle osseuse pour le Lb<sup>12</sup> et le thymus pour la maturation des Lt<sup>13</sup>.

Les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate amygdales etc...) ont pour rôles de stocker, d'activer et de multiplier les cellulaires immunitaires spécifiques d'un antigène, afin de garantir une réponse rapide et efficace.

Afin d'obtenir une réponse rapide, spécifique et pérenne, l'immunité acquise se base principalement sur deux types de réponses.

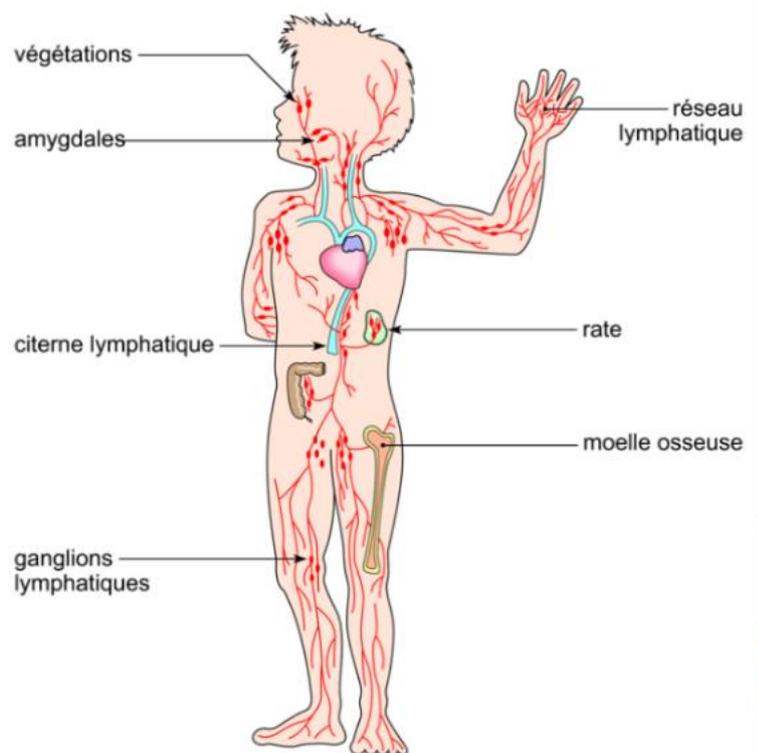


Figure 2 : Les acteurs de l'immunité acquise (D'après le livre fiche visuelle de biologie Dunod , 2014 )

<sup>12</sup> LB: Le lymphocyte B  
<sup>13</sup> LT : Le lymphocyte T

## 2.4. La réponse humorale et la réponse cellulaire

### 2.4.1. La réponse humorale

La réponse humorale a pour objectif de détruire spécifiquement l'agent pathogène à l'aide des anticorps qui seront produits en masse par le plasmocyte, véritable usine de production. Cette production de masse n'aura lieu qu'après la différenciation des lymphocytes en plasmocytes.

Pour que cette différenciation ait lieu, il est nécessaire que l'agent infectieux active les Lb notamment via leurs immunoglobulines ou BCR présentes sur leurs surfaces.

Après stimulation antigénique et costimulation par les interleukines d'un Lt auxiliaire, une partie des lymphocytes B se transformera en plasmocytes afin de produire des AC spécifiques et une autre partie ira dans les organes lymphoïdes secondaires pour devenir des Lb mémoire, afin d'obtenir une mémoire immunitaire utilisée lors de la vaccination.

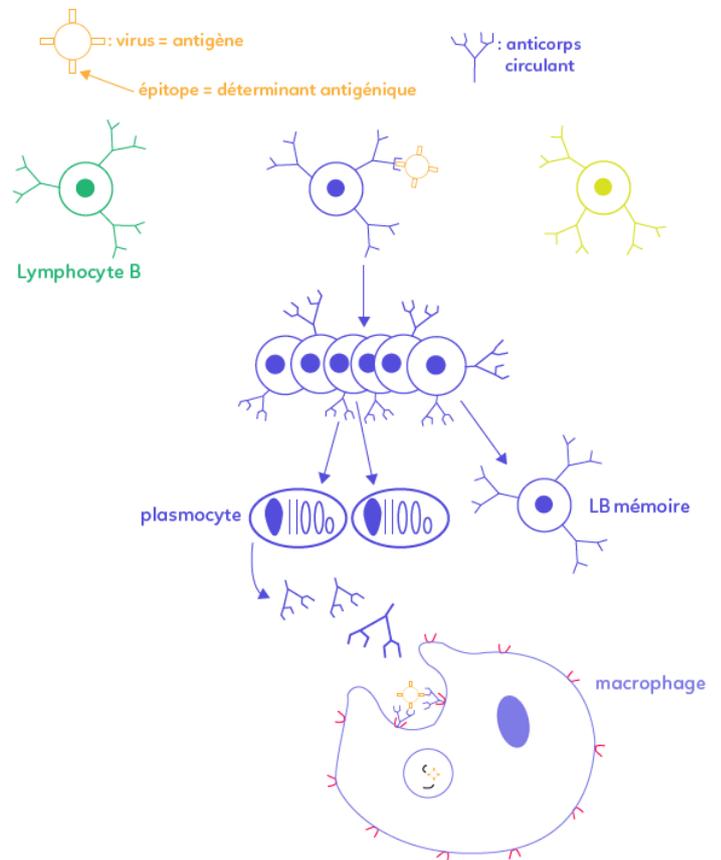


Figure 3 : L'immunité adaptative à médiation humorale (4)

En résumé, une première étape de sélection clonale puis de prolifération des Lb activées puis une différenciation de ces mêmes Lb en plasmocytes et Lb mémoires.

*Comment l'agent infectieux est-il détruit ?*

Les AC spécifiques d'un antigène produit en masse par les plasmocytes vont s'agglutiner sur l'antigène pour former un complexe moléculaire antigène anticorps insoluble, appelé complexe immun<sup>14</sup>. Ce complexe est possible via les sites de reconnaissance présents sur les AC spécifiques. N'étant plus mobile, le complexe est opsonisé<sup>15</sup> par les phagocytes. L'opsonisation a lieu lorsque les AC sont agglutinés sur l'antigène ce qui permet une meilleure détection par les phagocytes.

<sup>14</sup> Complexes immuns : combinaison d'un épitope immunogène avec un anticorps dirigé spécifiquement contre cet épitope.

<sup>15</sup> Opsonisation : processus biochimique par lequel une molécule recouvre la membrane d'une cellule cible pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.

## 2.4.2. La réponse cellulaire

La réponse cellulaire a lieu de concert avec la réponse humorale. Lorsqu'il y a présence d'un antigène, celui-ci va activer une cellule présentatrice d'antigène.

L'antigène capté sera dégradé en séquence peptidique par la CPA<sup>16</sup> qui va associer cette même séquence au CMH<sup>17</sup>. Le CMH va ensuite activer les Lt auxiliaires.

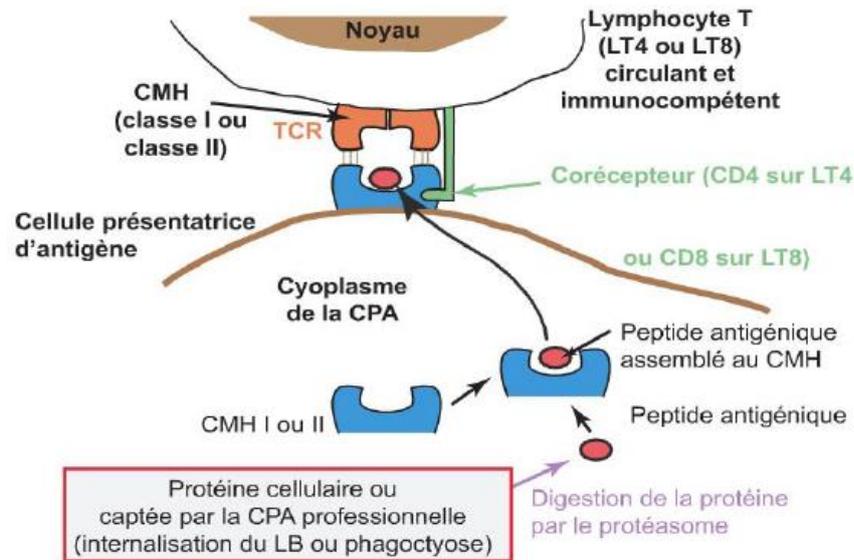


Figure 4 : Présentation d'un peptide antigénique à lymphocyte T (D'après le livre fiche visuelle de biologie, Dunod)

Si l'antigène répond à une molécule de CMH de type 2 on aura une activation des Lt auxiliaire appelées lymphocyte T CD4+ à l'inverse si celui-ci est associé à un CMH de type 1 alors il y aura activation des Lt cytotoxique CD8+.

Les lymphocytes T CD4 naïf vont proliférer et se différencier en deux types de cellules.

Une partie va se différencier en Lt CD4+ sécréteur et une autre partie en Lt CD4+ mémoires spécifiques de l'antigène.

Les Lt CD4 sécréteurs vont sécréter des interleukines (IL-2) indispensables à la prolifération des autres lymphocytes. Ils participent à la différenciation des Lb en plasmocytes mais aussi à la commutation isotypique<sup>18</sup> qui permet aux plasmocytes de produire d'autres type d'Ac. En effet, les premiers AC produits par les plasmocytes sont des IgM, puis suite à la commutation isotypique le plasmocyte produira d'autres Ac plus spécifiques tels que les IgA, IgG etc...

<sup>16</sup> CPA : Cellules Présentatrice D'antigène

<sup>17</sup> Complexe d'histocompatibilité majeur

<sup>18</sup> Commutation isotypique : Lors de la prolifération clonale des Lb, les gènes des Lb se réarrangent pour fournir de nouvelle classes d'anticorps.

Il est important de préciser qu'il existe 3 sous types de Lt CD4+ sécréteurs : Th1, Th2 et Th17.

Les Lt CD4+ de type Th1 vont produire des interférons gamma et des cytokines IL-2, qui vont stimuler la réponse immunitaire à médiation cellulaire en stimulant la croissance des lymphocytes cytotoxique CD8+.

Les Lt CD4+ de type Th2, vont produire des interleukines 4,5 et 13, afin de stimuler la réponse immunitaire à médiation humorale en stimulant la différenciation des Lb en plasmocytes.

Les Lt cytotoxiques CD8+ vont quant à eux tuer les cellules contenant l'agent infectieux via des granules permettant la lyse de la cellule via perforation de la membrane à l'aide de perforine ou par apoptose.(5)

La correspondance entre la réponse à médiation cellulaire et humorale est indispensable puisque les clones spécifiques des Lt CD4+ sont nécessaires pour activer la multiplication et la différenciation en Lb.

Dans tous les cas, l'élimination des antigènes nécessite la coopération entre cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité acquise.

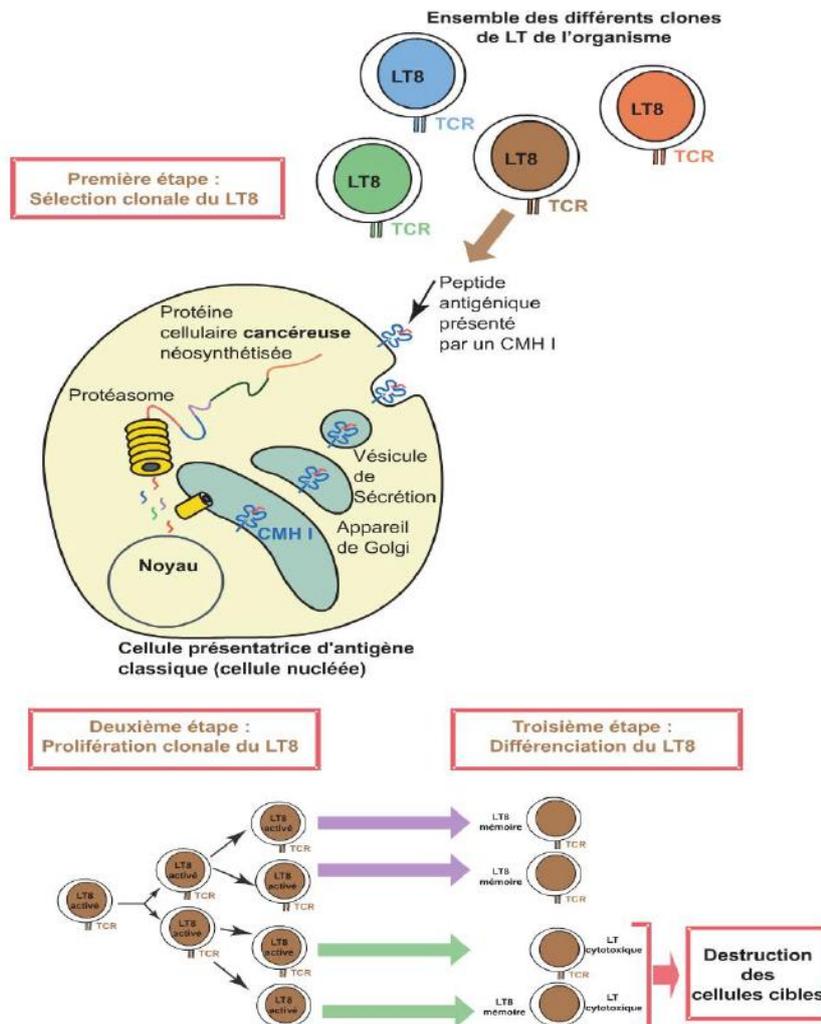


Figure 5 : La réponse à médiation cellulaire (fiche visuelle de biologie, Dunod)

Tous les antigènes ne vont pas induire une réponse immunitaire humorale et cellulaire en parallèle. En effet, on distingue les antigènes thymo-dépendants des antigènes thymo-indépendants.

## **2.5. Les antigènes thymo-indépendants**

Le thymus est un organe lymphoïde primaire dont le but est la multiplication des Lt. Les antigènes thymo-indépendant, n'ont pas besoin des Lt auxiliaires pour stimuler directement les lymphocytes B et induire la production d'anticorps. D'une part, la réponse immunitaire sera plus réduite par rapport à une réponse thymo-dépendante, d'autre part la réponse ne va pas induire la production de Lb mémoire. On retrouvera principalement la production IgM (anticorps de faible affinité). Les anticorps IgM constituent le premier type d'anticorps sécrété par l'organisme lors du premier contact avec un antigène.

## **2.6. Les antigènes thymo-dépendants**

Un antigène thymo-dépendant va quant à lui induire une réponse humorale et une réponse cellulaire en parallèle. Les lymphocytes B dont le lymphocyte B mémoire sera activé par les lymphocytes T auxiliaires. L'organisme va également sécréter des anticorps plus spécifiques type IgA ou IgG en majorité. Ainsi, les antigènes contenus dans les vaccins sont plus efficaces lorsqu'ils sont thymo-dépendant car ils entraînent une réponse immunitaire plus forte avec productions de cellules mémoire permettant d'accroître la durée de protection du vaccin.

## 2.7. Que se passe-t-il lors de la vaccination ?

La vaccination vise à reproduire une situation naturelle, celle de l'immunité acquise dirigée contre un agent infectieux après une primo-infection. L'objectif est donc la mise en mémoire de la réaction dirigée vers un agent pathogène spécifique.

Lors d'une première inoculation d'un antigène, on observe une production de lymphocyte T d'une durée de vie de quelques jours, le pic est atteint en deux semaines puis la population diminue en six semaines pour laisser place au lymphocyte T mémoire qui peut rester dans l'organisme plusieurs années. La réponse humorale apparaît plus lentement, elle produit principalement des IgM de faible affinité dans un premier temps.

Si l'organisme doit faire face de nouveau à l'antigène, les cellules Lb et Lt mémoire sont réactivées rapidement pour induire la production dans un délai plus court d'IgG et des IgA spécifiques. La réponse immunitaire est donc plus rapide, adaptée et puissante par rapport à la primo-infection.

Ainsi, la vaccination a pour objectif de tenir en alerte le système immunitaire afin de répondre dans un délai court avec efficacité à la présence de l'agent infectieux.(6)

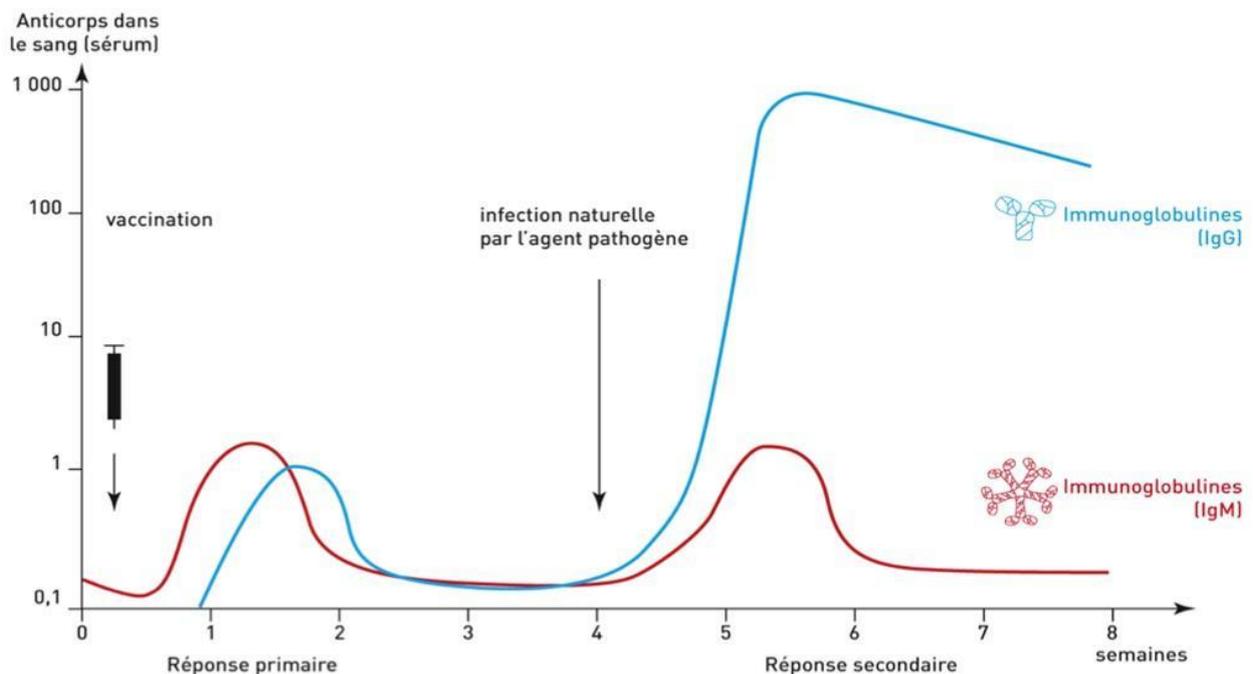


Figure 6 : Evolution de la concentration en AC après vaccination (5)

### 3. La composition d'un vaccin

La formulation d'un vaccin a des conséquences sur son efficacité, sa sécurité et sa conservation. Tout d'abord, un vaccin est constitué d'un ou plusieurs antigènes. C'est la partie active qui va permettre de stimuler la mémoire immunitaire. Ensuite pour améliorer l'efficacité d'un vaccin de faciliter son administration et d'augmenter sa durée de conservation, il est nécessaire d'ajouter un excipient (agent de conservation, adjuvant etc...). Enfin, on retrouve parfois des substances résiduelles qui sont principalement des résidus issus de substances nécessaires à la production du vaccin. Ces substances sont généralement éliminées mais une infime partie peut subsister.

#### 3.1. Le constituant actif des vaccins.

L'élément qui va induire une réponse immunitaire est l'antigène contenu dans le vaccin. Cet antigène peut être sous plusieurs formes différentes.

On peut regrouper ses formes au sein de plusieurs groupes.

##### 3.1.1. Les vaccins avec virus vivants atténués

Ce sont des vaccins contenant un virus vivant mais avec une capacité virale atténuée si bien que le virus ne peut engendrer la maladie, cela va permettre à l'organisme de développer une immunité pérenne face à l'antigène. Le principal inconvénient des virus vivants atténués est qu'il engendre parfois des effets indésirables typiques de la maladie. Ainsi, il est contre-indiqué d'injecter le vaccin chez les personnes immunodéprimées (sida etc...) ou chez les femmes enceintes car le risque de développer la maladie dans ces classes de patient est plus élevé.

Au sein des vaccins atténués on peut citer le vaccin de la rougeole, la rubéole, les oreillons la varicelle ou encore le vaccin contre la tuberculose contenant lui une bactérie vivante mais atténuée.(7) (8)

Vaccins vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccin à cible bactérienne
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Dengue</li><li>■ Fièvre jaune</li><li>■ Rougeole, oreillons, rubéole</li><li>■ Rotavirus</li><li>■ Vaccin oral contre la poliomyélite</li><li>■ Varicelle</li><li>■ Zona</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ BCG</li></ul>

Tableau 2 : Les vaccins vivants atténués (8)

### 3.1.2. Vaccins inactivés

Ils sont composés de virus ou de bactéries entières ou fractionnées mais inactivées. Par rapport au vaccin vivant atténué, il développe une immunité plus faible essentiellement une réponse immunitaire humorale qui va donc être moins durable dans le temps. Pour ce type de vaccin, il est nécessaire de réaliser des rappels.

Au sein des vaccins inactivés, on retrouve 2 groupes :

#### a) Les vaccins inactivés entiers

Ces vaccins entiers sont inactivés chimiquement ou thermiquement en prenant soin de conserver l'immunogénicité. On peut citer le vaccin contre la bactérie responsable du choléra ou encore contre le virus de l'hépatite A.

#### b) Les vaccins fragmentés (split) et sous unitaire

Les fractions antigéniques permettent d'utiliser que les antigènes déterminant de l'agent infectieux. Ils ne contiennent pas de particules virales complètes et intactes. Ainsi, les vaccins de ce type sont rarement à l'origine d'effets indésirables néanmoins la réponse immunitaire est plus faible.

On retrouve 4 sous-groupes :

##### i) *Vaccins inactivés protéiques*

Ce sont des vaccins avec des déterminants antigéniques, des protéines virales. On peut citer par exemple le vaccin contre le virus responsable de l'hépatite B ou encore contre la bactérie responsable de la coqueluche.

##### ii) *Vaccins inactivés à anatoxines*

On cultive les bactéries dans le but de d'obtenir des toxines que l'on appellera anatoxines car elles sont inoffensives après traitement chimique. La bactérie responsable du tétanos n'est pas à l'origine des symptômes. Ce sont les toxines synthétisées par cette même bactérie qui entraînent la maladie. On peut aussi citer l'exemple du vaccin contre la diphtérie.

##### iii) *Vaccins inactivés à antigènes capsulaires polysaccharidiques*

Ces vaccins utilisent les polysaccharides présents dans les capsules des bactéries. Ces polysaccharides sont utilisés dans la vaccination contre le méningocoque C par exemple.

iv) Vaccin conjugué

Ce sont des vaccins dit “conjugués” car il résulte de l’association par voie chimique des polysaccharides<sup>19</sup> capsulaires avec une protéine “porteuse” par exemple une anatoxine. L’objectif ici est d’améliorer la réponse immunitaire avec une meilleure mémoire immunitaire par rapport aux vaccins polysaccharidiques non conjugués.

Avec cette association, l’affinité est meilleure. De plus , le vaccin peut être utilisé chez les nourrissons comme le vaccin contre le pneumocoque Pnenevar 13<sup>®</sup>.(9)

Vaccins inactivés ou inertes			
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Encéphalite japonaise</li> <li>■ Encéphalite à tiques</li> <li>■ Grippe</li> <li>■ Hépatite A</li> <li>■ Poliomyélite</li> <li>■ Rage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hépatite B</li> <li>■ HPV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Choléra</li> <li>■ Leptospirose</li> </ul>	<p>Toxine inactivée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diphtérie</li> <li>■ Tétanos</li> </ul> <p>Polysaccharides capsulaires non conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Méningocoques A-C</li> <li>■ Pneumocoques 23 valences</li> <li>■ Typhoïde</li> </ul> <p>Polysaccharides capsulaires conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Haemophilus influenzae</i> b</li> <li>■ Méningocoques C et A-C-Y-W135</li> <li>■ Pneumocoques 13 valences</li> </ul> <p>Protéines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coqueluche acellulaire</li> <li>■ Méningocoque B</li> </ul>

Tableau 3 : Les vaccins inactivés (9)

<sup>19</sup> Polysaccharides : Ce sont des polymères de la famille des glucides constitués de plusieurs oses liés entre eux par des liaisons osidiques

### 3.1.3. Les vaccins à ADN et à vecteur recombinant

En clonant un ou plusieurs gènes des agents infectieux codants pour les protéines entraînant une réponse immunitaire, on obtient le vaccin à ADN au sein d'un plasmide bactérien. Lors de l'injection, les gènes codants pour les protéines responsables de la réaction immunitaire sont exprimés au sein des cellules humaines. On observera une production d'antigènes qui activera le système immunitaire. Les avantages sont nombreux (induction d'une réponse humorale et cellulaire, coût de production faible, longue durée de la mémoire immunitaire etc...). Malheureusement, il existe un potentiel risque oncogène.

Les vaccins à vecteur recombinant vont utiliser des virus ou des bactéries inactivés ou atténués comme "transporteur" afin d'introduire l'ADN de l'agent infectieux au sein des cellules de l'organisme. L'objectif ici est d'imiter une infection virale ou bactérienne afin de déclencher la réaction immunitaire. Des vaccins contre le VIH, la rougeole ou la rage sont en cours de développement.

### 3.1.4. Vaccins monovalents, polyvalent et combinés.

Un vaccin monovalent est un vaccin qui protège contre un seul agent infectieux, on dit qu'il comporte qu'une seule valence (vaccin contre Hépatite B par exemple).

Un vaccin polyvalent est quant à lui, un vaccin contenant plusieurs souches d'un même agent infectieux. C'est par exemple le cas des vaccins contre les infections à pneumocoque Prevenar 13<sup>®</sup> et Pneumo 23<sup>®</sup> qui contiennent des antigènes de plusieurs sous-types de pneumocoques, immunisant respectivement contre 13 et 23 sérotypes différents.(10)

Un vaccin combiné est un vaccin contenant plusieurs préparations vaccinales afin de protéger contre différentes maladies. (Ex : ROR).

## 3.2. Les excipients

Un excipient est une substance auxiliaire constituée de matières premières sans effet thérapeutique direct, permettant la mise en forme et l'administration du médicament.(11)

Son rôle est tout de même important puisqu'un excipient est destiné à donner des caractéristiques spécifiques au produit dont il fait partie : une consistance, un goût, etc. Le tout en évitant les interactions chimiques, notamment avec les principes actifs.

Dans le cadre de la vaccination on retrouve plusieurs groupes d'excipient :

- Les agents de conservation
- Emulsifiant et stabilisant
- Les adjuvants

### 3.2.1. Les agents de conservation

Ils ont pour objectif de stabiliser le vaccin afin d'augmenter sa durée de conservation et éviter sa détérioration. Ils permettent aussi au vaccin de ne pas être contaminé par d'autres agents infectieux comme des bactéries ou bien des moisissures. Les doses présentes dans les vaccins sont très faibles. En effet l'amélioration des techniques de production a permis de diminuer leurs concentrations.

Les agents de conservation ne sont pas considérés nocifs pour l'homme à très faible concentration. Cependant certains agents comme le thiomersal<sup>20</sup> voit son utilisation fortement réduite afin d'éviter l'exposition au mercure.

Le formaldéhyde est un agent de conservation fréquent. Il est utilisé depuis longtemps dans la conservation des vaccins dans le but d'empêcher le développement des bactéries indésirables. On peut le retrouver sous forme de résidus dans le vaccin.

Néanmoins il est parfois nécessaire d'en ajouter en fin de production pour augmenter la durée de conservation.

Il est important de signaler que le formaldéhyde est une substance considérée cancérigène dans le cadre d'une exposition dans l'air et non par injection. De plus, dans le cadre de la vaccination, les concentrations sont de l'ordre de 0.05mg à 0.1mg pour une dose de 0.5ml alors qu'il est considéré nocif à des expositions à raison de 50-100mg/kg par jour.

---

<sup>20</sup> Le thiomersal est un composé chimique organomercuriel.

### 3.2.2. Emulsifiants et Stabilisants

Les émulsifiants et les stabilisants sont nécessaires afin d'obtenir la forme optimale et la stabilisation adéquates à l'administration du vaccin. On peut citer le glutamate, les polysorbates (Tween), la gélatine etc.

Chez les individus possédant une allergie de forme sévère à la gélatine, l'administration des vaccins en contenant n'est pas recommandée.

### 3.2.3. Les adjuvants

Dans un vaccin, les adjuvants permettent de stimuler la réponse immunitaire. Ils sont utilisés depuis plus de 80 ans, notamment lorsque l'antigène seul ne permet pas de provoquer une réponse immunitaire suffisante.

Adjuvant dérive du mot latin *adjuvare* qui a pour signification aider. Un adjuvant est un élément ajouté à un autre produit qui renforce son action. Dans le cadre de la vaccination, il stimule la réponse immunitaire.

L'adjuvant a la capacité de maintenir une réponse immunitaire efficace dans le temps en stimulant la mémoire immunitaire. Ils vont aussi améliorer la réponse immunitaire dans les populations sensibles c'est-à-dire chez les nouveau-nés, les immunodéprimées et les personnes âgées. De par leur capacité à accroître la réponse immunitaire, ils vont permettre de développer de nouvelles voies d'administrations telles que les muqueuses par voie nasale par exemple.

Cette capacité stimulatrice va non seulement permettre de diminuer la quantité d'antigène présent dans les vaccins mais aussi de diminuer le nombre de rappel nécessaire. Enfin, ils sont aussi utilisés dans les vaccins avec des antigènes peu immunogènes qui, seuls, ne provoquent pas une réponse immunitaire suffisante.

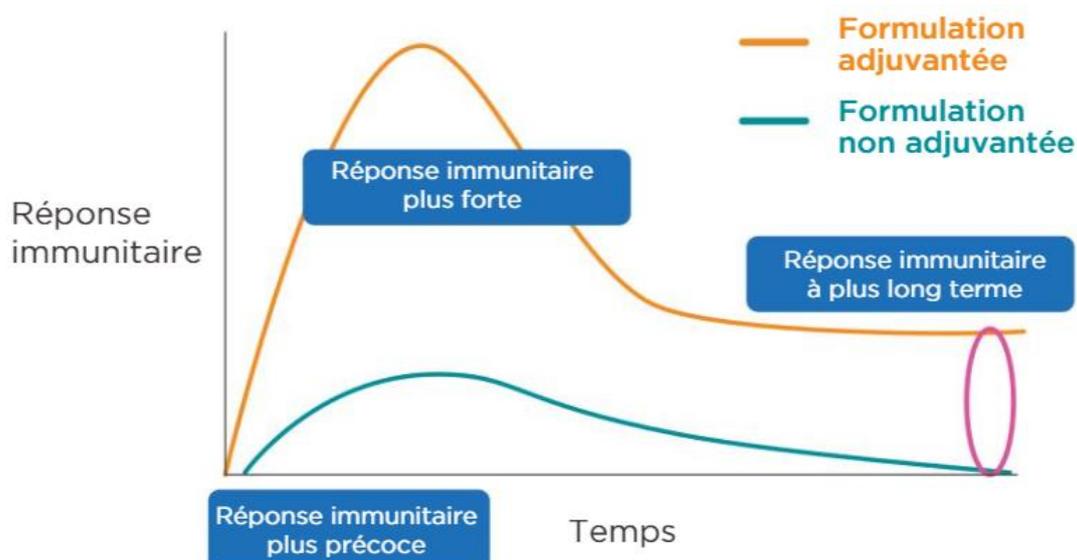


Figure 7 : Effet de l'adjuvant sur la réponse immunitaire (fiche visuelle de biologie, Dunod)

## 3.3. Les résidus

Une substance résiduelle est par définition un reste de produit nécessaire utilisé au cours d'un processus de production. Dans le cadre des vaccins, ces substances peuvent être issues des processus de cultures des agents infectieux et de la production du vaccin. Généralement éliminés autant que possible avant le conditionnement primaire (seringues, flacon), il est possible de retrouver des quantités infimes dans le vaccin qui n'affectent en aucun cas la santé du patient.

Ces résidus peuvent être des restes de milieu de culture essentiel au développement des agents pathogènes.

### 3.3.1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés afin d'éviter le développement de bactéries indésirables. Éliminés avant le conditionnement primaire, ils peuvent subsister sous forme de traces mais ne provoquent pas de réaction. On observe parfois une réaction allergique retardée sans gravité qui disparaît généralement en quelques jours. Parfois, les enfants sont allergiques à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine. Ceci doit être signalé par les parents à l'infirmière ou au médecin avant la vaccination. En consultation, il sera ensuite déterminé si la vaccination est justifiée.

### 3.3.2. Levure

Des résidus de levure sont observables dans certains vaccins (vaccin contre hépatite B). Les personnes présentant une hypersensibilité aux levures peuvent provoquer une réaction anaphylactique (1 cas pour 600.000 doses). C'est pourquoi chez les individus présentant ce type de réaction connu il est nécessaire d'administrer les vaccins contenant d'éventuelles traces de levure en milieu hospitalier.

### 3.3.3. Lactose

Les résidus de lactose n'entraînent pas de réaction observable chez les nourrissons intolérants au lactose. Néanmoins, en raison des conséquences importantes, chez les nourrissons atteints de galactosémie<sup>21</sup>, les vaccins contenant potentiellement des résidus de lactose ne sont pas conseillés à l'administration.

### 3.3.4. ADN

Dans certains vaccins (Hépatite A, rubéole varicelle) conçus à l'aide de cellules embryonnaires humaines des résidus d'ADN peuvent subsister. Les concentrations étant faibles et surtout fragmentées, aucune protéine complète ne peut s'incorporer à l'ADN cellulaire.

---

<sup>21</sup> Galactosémie : maladies métaboliques ayant un impact sur le métabolisme du galactose.

## 4. Les voies d'administration des vaccins.

La voie d'administration est le chemin par lequel le médicament entre en contact avec l'organisme. Dans le cadre de la vaccination, la voie d'administration joue un rôle essentiel afin d'assurer le succès de l'opération mais aussi pour limiter au maximum les effets indésirables.(12)

Il existe principalement 5 voies d'administrations pour les vaccins :

- L'injection intradermique seul le vaccin contre BCG
- L'injection intramusculaire
- L'injection sous cutanée étant la plus fréquente
- Le spray nasal
- L'administration orale

Il existe aussi d'autres voies d'administration en développement on peut citer :

- Voie épidermique-percutanée
- Voie rectale
- Vaccination par voie muqueuse

La plupart des vaccins étant administrés par voie sous-cutanée (vaccin vivant atténué) ou bien en intramusculaire (vaccin inactivé). L'avantage principal de ces voies tient du fait que la dose injectée est contrôlée. De plus, un dépôt antigénique se forme et permet une libération progressive ce qui engendre une stimulation immunitaire systémique.

Actuellement, de nombreuses voies d'administration dites non invasives sont en cours de développement. Certaines ont déjà été utilisées par le passé, via les muqueuses par exemple avec la vaccination orale contre le poliovirus. Malheureusement la voie intradermique ne permet pas un strict contrôle de la dose administrée.

Ainsi, simplifier l'administration du vaccin, permet d'améliorer l'accès aux vaccins notamment dans les pays en développement pour les maladies diarrhéiques par exemple ou bien les infections respiratoires.(13)

## 5. La législation Française sur la vaccination

Le vaccin est un médicament : il doit donc répondre à des conditions de sécurité et d'efficacité. L'utilisation des vaccins est encadrée par les autorités sanitaires. Certains vaccins sont obligatoires et d'autres sont simplement recommandés.

C'est le ministère de la santé qui dicte la politique de vaccination en France. Au sein de la HAS<sup>22</sup>, c'est la commission technique des vaccinations qui est chargée de proposer des recommandations vaccinales ainsi que la mise à jour du calendrier vaccinal.

La commission a aussi pour rôle de préciser les modalités de réalisation des vaccinations par exemple si le vaccin sera utilisé dans la population générale ou bien chez les individus à risque (personnage âgé) mais aussi le nombre de doses, l'âge de la vaccination etc...

Elle est principalement constituée de membres représentant des professionnels de santé, des sciences économiques, humaines et sociales mais aussi des représentants des usagers et des agences sanitaires. Ainsi, l'ensemble des membres de la commission techniques des vaccinations communique via DPI <sup>23</sup>.

### 5.1. Les obligations vaccinales

Sous forme de recommandation ou d'obligation, les états membres de l'Union Européenne incitent au travers du calendrier vaccinal la population à s'immuniser contre les agents infectieux. Néanmoins, il existe 16 pays sans aucune obligation vaccinale mais en grande majorité ces pays vaccinent les plus jeunes comme la suède ou plus de 96% des enfants à 2 ans sont à jour pour 9 vaccins recommandés.

La France avec ses 11 vaccins obligatoires fait partie des pays Européens avec le plus d'obligation vaccinale (la Lettonie étant leader avec 13 vaccins obligatoires)(14)

L'obligation vaccinale est différente en fonction des individus. Ainsi, pour les enfants nés à partir du 1er janvier 2018, 11 vaccins sont obligatoires<sup>24</sup> sauf en cas de contre-indications afin d'être admis en crèche à l'école ou toute autre collectivité en contact avec d'autres enfants.

Pour les enfants nés avant le 1 janvier 2018, ils doivent être vaccinés contre les 3 vaccins suivants Diphtérie, Poliomyélite, Tétanos.

---

<sup>22</sup> HAS : Haute autorité de santé

<sup>23</sup> DPI : les déclarations publiques d'intérêts

<sup>24</sup> Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite Coqueluche, Haemophilus influenzae b, Hépatite B, Méningocoque C, Pneumocoque, Rougeole, Oreillons, Rubéole

Concernant les professionnels de santé et étudiants, la vaccination est obligatoire pour les 3 vaccins précédant mais à cela s'ajoute la vaccination contre la tuberculose et l'hépatite B.

Enfin, il existe une catégorie qui regroupe les professions particulières (égoutiers, vétérinaires, thanatopracteurs etc...). Ils sont aussi soumis à des obligations vaccinales particulières en lien avec leurs professions.

Il est important de signaler que le refus de se soumettre ou de soumettre ceux sur lesquels on exerce l'autorité parentale ou dont on assure la tutelle aux obligations de vaccination peut faire l'objet de poursuites pénales.

## **5.2. Les professionnels de santé acteur de la vaccination**

Un vaccin peut être prescrit par un médecin généraliste ou bien spécialisé. Cette prescription peut avoir lieu à l'hôpital ou au cabinet. Les sages-femmes peuvent aussi prescrire des vaccins dans des cadres spécifiques (projet de grossesse, contraception etc...)

Le vaccin est réalisé par les médecins en ville ou bien dans des établissements de soins publics ou privés. Les sages-femmes encore une fois peuvent vacciner encore une fois dans des cadres spécifiques. Les infirmiers sont aussi autorisés à vacciner avec prescription médicale préalable sauf dans le cas de la vaccination antigrippale pour les personnes majeures.

Enfin, les pharmaciens, sont habilités à vacciner uniquement contre la grippe saisonnière en officine depuis le 1<sup>er</sup> mars 2019.(15) Les pharmaciens souhaitant pratiquer cette activité doivent avoir validé une formation dédiée et exercer dans une officine répondant à des conditions techniques spécifiques. Les pharmaciens titulaires ou adjoints ainsi que les pharmaciens gérants mutualistes ou de secours miniers inscrits à l'Ordre peuvent pratiquer la vaccination. Un étudiant en pharmacie ne peut pas vacciner au sein d'une officine, même s'il a reçu la formation.

Pour mettre en œuvre la vaccination, l'officine dans laquelle exerce le pharmacien doit disposer de locaux adaptés afin d'assurer l'acte de vaccination, d'équipements adaptés (enceinte réfrigérée pour le stockage etc..) ainsi qu'un récupérateur DASRI.

### **5.3. Indemnisation de l'état vis-à-vis de la vaccination.**

Les personnes concernées sont tout citoyen ayant subi un dommage suite à une vaccination obligatoire imposée par la législation française et effectuée dans le cadre d'une activité professionnelle, d'un cursus scolaire préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé ou au titre des vaccinations infantiles imposées par la loi.

S'agissant de la vaccination obligatoire, les préjudices médicaux liés à la vaccination sont réparés au titre de la solidarité nationale par l'ONIAM<sup>25</sup>.

Il n'existe pas de procédure particulière pour l'indemnisation du préjudice lié à une vaccination recommandée mais différents recours sont toutefois possibles.

Les recours possibles sont ceux valables pour tout acte médical c'est-à-dire saisir la CCI<sup>26</sup>, ou encore le tribunal compétent pour un préjudice médical.

L'ONIAM est notamment chargée de l'indemnisation dans le cadre de, au titre de la solidarité nationale, des dommages occasionnés par la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène ou d'une infection nosocomiale. Son champ d'intervention couvre donc, le cas échéant, l'indemnisation des dommages consécutifs à des vaccinations non obligatoires(16).

### **5.4. Responsabilité du pharmacien**

La responsabilité du pharmacien peut être : civile, pénale et/ou disciplinaire. Ces trois responsabilités peuvent être engagées de manière autonome ou encore se cumuler. Considéré comme une personne devant répondre juridiquement de ses agissements, le pharmacien est soumis aux règles de droit commun concernant sa responsabilité civile et/ou pénale.

De plus, le pharmacien est également soumis à de multiples obligations dont celles de diligence et de prudence.

---

<sup>25</sup> ONIAM : l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux

<sup>26</sup> CCI : la Commission de conciliation et d'indemnisation

## **6. La vaccination en santé publique**

### **6.1. La vaccination dans le monde.**

En 2019, selon L'OMS, la vaccination a permis de sauver 2 à 3 millions de décès. Néanmoins, elle estime que l'on pourrait en améliorant encore la couverture vaccinale éviter 1.5 millions de décès supplémentaires.

Ainsi, la plupart des enfants reçoivent actuellement des vaccins dits essentiels que sont la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. En 2018, environ 86 % des enfants de moins d'un an ont reçu trois doses de vaccin néanmoins 19 millions d'enfants de moins d'un an n'ont pas reçu de dose vaccinale principalement en Afrique et en Asie du Sud-est.(17)

Le nombre de décès dus à la rougeole dans le monde a diminué de 540.000 décès en 2000 contre 110.000 en 2017. Cette diminution de 80 % des décès dans le monde prouve l'efficacité des campagnes de vaccination international mais bien qu'importante, elle ne doit pas diminuer la vigilance envers la rougeole, un des virus les plus contagieux. Malheureusement, en 2019 le nombre de cas déclarés de rougeole est supérieur à 760 000, soit une augmentation de 476%.(18)

## 6.2. La situation Française

### 6.2.1. Vaccin Diphtérie, Poliomyélite, Tétanos

En 2017, 98.9% de la population des moins de 28 mois est vaccinée contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos et 98.6% sont vaccinés contre la coqueluche. Cette proportion diminue chez les adolescents ce qui permet à la bactérie responsable de la coqueluche de continuer à circuler chez les adultes et les adolescents.

### 6.2.2. Vaccin Rougeole, Oreillons, Rubéole

La couverture ROR en France était de 80% pour les nourrissons de 24 mois en 2017. Ce taux, en diminution depuis 2012, devrait augmenter dans les années à venir depuis que le vaccin est devenu obligatoire depuis 2018. La France est l'un des pays les plus touchés par la recrudescence de l'épidémie avec 2913 cas de rougeole en 2018. C'est la malheureuse conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante chez les nourrissons (79% avec deux doses de vaccin au lieu des 95% nécessaires), les enfants et les jeunes adultes. Pour rappel, une personne atteinte de rougeole peut contaminer 15 à 20 personnes.(18)

### 6.2.3. Vaccin contre le Pneumocoque

Environ 91% des nourrissons de 24 mois sont vaccinés contre le pneumocoque. La vaccination débutée en 2003 a permis un recul certain mais assez limité des infections invasives dues à la bactérie.

### 6.2.4. Vaccin contre le Méningocoque

En 2015, 44 % des enfants âgés de 11 ans étaient vaccinés contre le méningocoque. Malheureusement, la couverture vaccinale est largement insuffisante pour espérer faire reculer durablement et efficacement ces infections potentiellement mortelles ou causes de séquelles définitives.

### 6.2.5. Vaccin contre *Haemophilus influenzae*

Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* a permis de réduire drastiquement les infections invasives que cette bactérie provoque. En 2015, 79% des enfants de 11 ans étaient vaccinés contre cette bactérie. De cinquante cas pour cent mille personnes, l'incidence a chuté à moins d'un cas pour cent mille personnes en moins de dix ans de vaccination. Lors de l'introduction de celle-ci en 1992, cette bactérie était responsable de plus de mille cas chez l'enfant, provoquant près de 600 méningites, une trentaine de décès et une centaine de cas avec séquelles définitives.

### 6.2.6. Vaccin contre l'Hépatite B

Le vaccin contre l'hépatite B a contribué à réduire grandement le nombre d'hépatites B fulminantes et aiguës, malgré une couverture vaccinale insuffisante, spécialement chez les adolescents, où elle stagne à environ 45 % seulement. La couverture chez les nourrissons est quant à elle de 91% en 2015. Reste que, depuis 2003-2004, la maladie n'a que peu reculé en raison de l'insuffisance de la couverture vaccinale des adolescents et jeunes adultes et que les gains récents de couverture vaccinale chez les nourrissons n'auront d'impact que d'ici au moins quinze ans. La faible couverture vaccinale s'explique notamment par la polémique qui a entouré le vaccin contre l'hépatite B, accusé de provoquer des scléroses en plaques.

### 6.2.7. Vaccin contre Papillomavirus

La vaccination papillomavirus a été introduite dans le calendrier vaccinal français en 2007. Seulement 22,9 % des filles de 14-16 ans avaient reçu en 2013 une seule dose de vaccin et 10,7 % un schéma complet.(19).

En France, près de 3 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année et environ 1 000 femmes en décèdent. Après dix années de vaccination dans les pays où un nombre important de jeunes filles sont vaccinées comme l'Australie ou l'Angleterre, le nombre de nouveaux cas de lésions précancéreuses du col de l'utérus ainsi que de verrues génitales a nettement diminué.

## **II. Les polémiques à l'origine de la réticence.**

La montée de la réticence à la vaccination est sans aucun doute liée aux nombreuses controverses affectant les vaccins. Ce phénomène est d'autant plus amplifié par l'émergence des réseaux sociaux qui permettent la diffusion massive principalement par les associations anti vaccin et de leurs idéaux. Ainsi avant de revenir sur ces nombreuses controverses et notamment celles liées à l'utilisation de l'aluminium comme adjuvant, il est important de sonder l'opinion que porte la population sur la vaccination.

### **1.Opinion publique sur la vaccination**

#### **1.1. Adhésion générale à la vaccination**

L'objectif du baromètre santé est de mieux connaître et comprendre les attitudes et comportements de santé des personnes résidant en France afin de bâtir des interventions légitimes et efficaces.

Les baromètres santé permettent de suivre, depuis près de vingt ans, l'adhésion à la vaccination des personnes résidant en France métropolitaine.

Le baromètre santé 2017, montre que parmi les sujets interrogés trois personnes sur quatre ont une opinion favorable sur la vaccination. Néanmoins entre 25 et 40 % des gens interrogés montres expriment des doutes sur l'efficacité et/ou la sécurité des vaccins.(20)

Au regard des enquêtes réalisées depuis le début des années 2000, on observe une baisse de l'adhésion à la vaccination. Lorsqu'en 2016 de jeunes adultes furent interrogés sur leur attitude en cas de levée de l'obligation de vacciner les jeunes enfants contre la diphtérie, tétanos et polio, 13% indiquaient qu'ils ne feraient certainement pas ou probablement pas vacciner leurs enfants. Si globalement le principe de la vaccination n'est pas remis en cause, les réticences vis-à-vis de certains vaccins sont très nettes.

Il est certain que les controverses sur les vaccins notamment en 1998 contre l'hépatite B et plus ressèment en 2009 contre la grippe H1n1 ont joué un rôle majeur dans la baisse de confiance de la population envers la vaccination. Il n'est donc pas étonnant que l'on retrouve au sein de la population autant de réticence faisant de la France le leader mondial concernant la méfiance de la population envers la sécurité des vaccins. (21)

## 1.2. Adhésion selon le vaccin

Les vaccins ayant un impact sur les nourrissons tels que le DTP ou la ROR provoquent peu de méfiance. Cependant les 3 vaccins ayant une forte réticence sont la grippe saisonnière avec 14.1% d'opinion défavorable, suivit par l'hépatite B avec 11.2% et enfin le vaccin contre papillomavirus 4.9% (22)

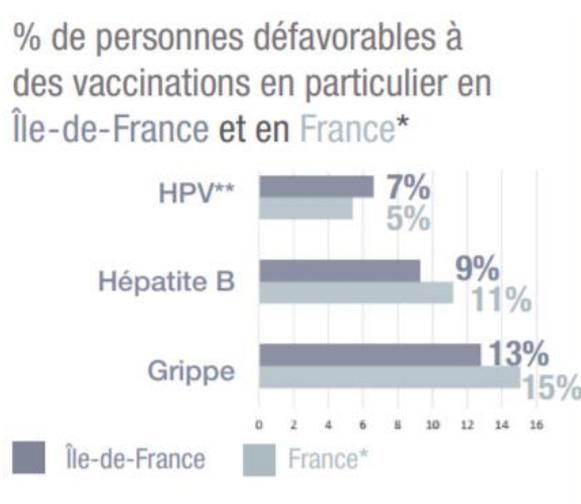


Figure 8 : L'Adhésion vaccinale en fonction du vaccin (22)

## 1.3. Disparités régionales

L'adhésion à la vaccination présente des variations régionales assez marquées.

Ainsi, les personnes résidant dans le sud de la France (Occitanie, PACA, Auvergne-Rhône-Alpes) se déclarent, en 2017, plus défavorables à la vaccination que les autres régions.

À l'inverse, l'île de France et le Centre-Val-de-Loire sont les régions où l'adhésion aux vaccins est supérieure aux autres régions.

Par ailleurs, une enquête réalisée en 2014 dans les départements ultramarins hors Mayotte indique que la perception de la vaccination est meilleure qu'en France métropolitaine, tout particulièrement en Guyane.

## 1.4. Perceptions des parents

Dans l'enquête baromètre santé 2016, abordant la thématique de la vaccination de manière approfondie, les parents d'enfants de 1 à 15 ans se déclarent plus favorables à la vaccination en général que les personnes n'étant pas parents d'enfants de 1 à 15 ans.

Ainsi malgré des variations en fonction du type de vaccin et des disparités régionales la proportion de personnes défavorables à toute vaccination est assez limitée (2,2%) et stable depuis les dix dernières années.

Néanmoins, on l'a vu en première partie à travers de l'histoire les réticences ont toujours existé et cela dès le début de la vaccination. Une partie restreinte de la population est réticente à inoculer une source d'origine animale considérée comme un poison. Certains antivaccinistes brandissent la hantise de la minotaurisation<sup>27</sup> de la race humaine.

Le courant antivaccin est toujours d'actualité, il est constant à travers l'histoire mais les idées et leurs audiences se propagent plus rapidement via internet et bien entendu les réseaux sociaux vecteurs préférentiels pour les fakes news. Les sources d'informations ont donc un rôle majeur afin d'alimenter la peur ou de rassurer la population.

---

<sup>27</sup> Minotaurisation : Transformation en minotaure, monstre mi-homme, mi-taureau

## 2. Les sources d'informations

Le médecin est la source d'information principale des parents. En effet, 82% déclarent se tourner vers ce professionnel de santé lorsqu'ils recherchent de l'information sur la vaccination de leur enfant et il est également perçu comme le plus fiable.

Plus d'un tiers des parents se tournent vers Internet pour la recherche d'information environ 37 %, un cinquième vers un proche et un sur huit se renseigne auprès d'un pharmacien.(22)

Le Baromètre santé 2016 a montré un lien fort entre le fait de consulter internet et une moindre pratique de la vaccination : quand internet est une des sources d'information des parents, il y a davantage de risque que leurs enfants n'aient pas reçu certaines vaccinations. Ce lien est majoré quand Internet est l'unique source d'information.

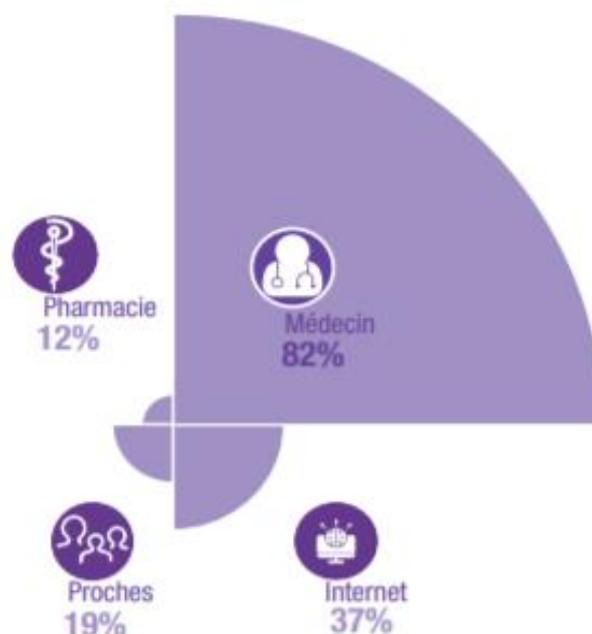


Figure 9 : Les sources d'informations pour les patients (22)

### **3. Internet : principale source de la population anti-vaccin**

Bien qu'ils soient la première source d'information pour les patients sur la vaccination, les médecins parfois débordés et ne peuvent répondre à l'ensemble des questions du patients lors d'une consultation, sans compter qu'une partie des médecins généralistes exprime eux-mêmes des doutes sur certains vaccins (entre 10 et 15 %).

C'est dans ce contexte là les patients souvent peu informés et hésitant sur la vaccination se tournent vers internet.

Environ 17 sites internet en français émettent de fausses nouvelles sur la vaccination.(23) Les différentes personnes et groupes suscités utilisent un ensemble d'outils de communication ( Réseaux sociaux, forums) . Parfois, certaines informations sont relayées par les médias télévisés notamment par le médecin Henri Joyeux, considéré par l'AFP<sup>28</sup> comme l'avocat des antivaccins.

Les milieux anti vaccinalistes utilisent internet pour diffuser leurs théories. Ce réseau permet un accès direct à de nombreuses informations de santé, jusqu'alors peu disponibles pour le grand public (livres et revues médicales). C'est notamment le cas en France où une poignée de militants très actifs investissent les réseaux sociaux sur internet où ils diffusent des discours très anxiogènes sans fondement scientifique.

Les créations de groupes prônant la « liberté vaccinale » permettent un accès large et un recrutement facile de profil. Les sites de partage en ligne sont également largement inondés de vidéos anti-vaccin<sup>29</sup> (24).

Cette technique permet de submerger les parents d'informations négatives sur la vaccination faisant passer les informations médicales validées au second rang. Selon les auteurs d'une enquête sur les publications dans les réseaux sociaux concernant la vaccination, les « antivax » sont de loin les plus actifs sur les réseaux sociaux lorsqu'il s'agit de dénoncer le bien-fondé et la sécurité de la vaccination: ils publient et relaient des messages bien plus régulièrement que les « provax »(25).

Début 2019, les médias sociaux prennent des mesures pour éviter de relayer les discours anti-vaccin. Par exemple, Pinterest cesse de renvoyer les résultats des recherches liées à la vaccination. De son côté YouTube ne monétise plus les vidéos anti-vaccin et supprime les publicités associées à ces vidéos. En mars 2019, Facebook annonce sa volonté de diminuer la diffusion de fausses informations sur les vaccins et la visibilité des groupes et des pages publiant ce type d'information. Amazon n'est pas en reste puisqu'il a supprimé de son catalogue plusieurs documentaires complotistes sur la vaccination.

---

<sup>28</sup> Agence France Presse

<sup>29</sup> 25,3 % des vidéos en lien avec la vaccination sur YouTube la décrit négativement

## 3.1. Les motivations des fake news

Ces informations considérées comme fake news ont été analysé par le chercheur Heidi Larson, il en déduit que ces informations ont potentiellement 5 sources d'origines diverses.(26)

### 3.1.1. La "mauvaise science"

De façon intentionnelle ou non intentionnelle, des scientifiques peuvent diffuser des informations négatives sur la vaccination. Le Dr. Wakefield en Grande-Bretagne a délibérément inventé des cas d'autisme secondaires à la vaccination contre la rougeole, relation publiée dans le Lancet (27). Il a fallu des années pour démontrer la falsification, pour mettre en évidence l'avantage financier dont M. Wakefield a bénéficié : en permettant à des parents d'enfants autistes d'obtenir des dommages et intérêts. Ces fausses accusations ont entraîné une baisse temporaire de 10 % de la couverture vaccinale anti rougeole.

En France, certains professionnels de santé ont dénoncé en 2015 que le vaccin Infanrix® de Gsk était très dangereux à cause des adjuvants contenus dans les vaccins tels que l'aluminium et le mercure.(28)

### 3.1.2. Les intérêts financiers

Au travers d'ouvrage, de conférence payante, de service juridique ou bien lors de vente de produits dit de médecine naturelle, les détracteurs de la vaccination peuvent empocher une certaine somme d'argent.

Ironiquement, pour un mouvement qui prétend souvent dénoncer les vaccins comme la création rémunératrice d'un lobby pharmaceutique, l'opposition aux vaccins peut aussi rapporter de l'argent. Une poignée d'entreprises et « d'experts » cherchent depuis plusieurs années à rentabiliser la méfiance à l'égard des vaccins, en utilisant tous les outils qu'offre le Web.

La première monétisation de la propagande anti-vax est l'affichage de publicités sur des sites qui apporte une rémunération proportionnelle à la fréquentation du site. De nombreux groupes sur les réseaux sociaux comptabilisant parfois des milliers d'abonnées diffusent des articles « mensongers et attrape-clics » dont les liens conduisent les internautes vers un site où est affiché de la publicité. Une autre source de rémunération est l'abonnement payant à des newsletters.(29)

Une autre forme de monétisation consiste à vendre à ces communautés virtuelles des traitements alternatifs en ligne. De nombreux sites consacrés aux médecines non conventionnelles et très critiques vis-à-vis de la vaccination vendent divers produits comme les huiles essentielles et les extraits de plantes et peuvent parfois proposer des stages payants.

### 3.1.3. Les intérêts politiques

La vaccination a un impact sur la santé de l'ensemble des citoyens notamment avec les obligations vaccinales. Il est tout à fait normal que la politique s'y intéresse et cherche des intérêts. En effet, les théories du complot et les controverses anti vaccinale étant apprécié dans les classes populaires, certains groupes ou personnalités politiques cherchent à en tirer profit. Ainsi ce fut le cas avec le président actuel des États-Unis se montrant hésitant face à la vaccination dans un premiers temps lors de sa campagne électorale de 2014.(30)

En Europe, on peut citer le cas de l'Italie lors de la campagne électorale les Mouvement 5 étoiles (M5s) et son partenaire la Ligue du Nord avait promis à son électorat de supprimer le décret rendant certains vaccins obligatoires(31)

Mais un an plus tard, le mouvent décide de modifier la ligne officielle du mouvement en signant le « pacte pour la science » lancé par le Pr Roberto Burioni, spécialisé en virologie favorable à la vaccination. (32). Pour les antivaccins qui représentent 5 à 10 % de l'électorat italien cela est perçu comme une trahison, saisissant cette opportunité on observe l'émergence du mouvement politique 3V en Italie nouveau partie politique antivaccin (33).

### 3.1.4. Les intérêts idéologiques

Les oppositions religieuses à la vaccination ont été historiquement importantes lors des débuts de la vaccination en Europe. Ces raisons religieuses se basaient essentiellement sur la divine providence, Certains croyants considéraient la maladie comme une fatalité ou un destin voulu par Dieu.

Certaines communautés religieuses s'opposent à la vaccination considérant cette dernière comme non naturelle. Il en résulte une chute de couverture vaccinale ou des foyers de cas de rougeole.

A contrario, le courant écologiste dit "naturaliste", est pour un retour à une certaine connexion avec la nature. Il est donc primordial pour ce courant de laisser faire l'infection de façon naturelle. Le vaccin est une pollution de l'organisme ; il empêche la nature d'accomplir son œuvre tout en étant un artifice coûteux et nuisible.

Si on fait exception des sectes et courants intégristes, il semblerait que la foi religieuse ne soit pas à l'origine du refus de la vaccination. La ligne de défense contre la vaccination apparaît plutôt dans des valeurs traditionnelles et morales concernant le corps et la famille. Le vaccin est perçu comme une intrusion immorale et étrangère au sein du corps. Le refus vaccinal serait le reflet d'une forme d'inquiétude devant l'évolution des mœurs de la famille dans un monde moderne.

### 3.1.5. Les intérêts de reconnaissance victimaire

Certaines maladies graves comme la sclérose en plaque se déclarent chez des patients sans raison. La connaissance actuelle s'oriente vers une origine multifactorielle. C'est dans ce contexte assez flou que des associations de patients victimes de maladie, en souffrance, ont cru identifier en la vaccination une cause de leurs maux.

## 3.2. Élément contextuelle aggravant la situation

Le contexte actuel ne permet pas d'améliorer la situation. Les scandales sanitaires passés, notamment le scandale du sang contaminé dans les années 1980 ou encore plus ressement avec le médiateur en 2010, ont fragilisé la confiance de la population envers les autorités sanitaires.

La gestion calamiteuse de la crise H1N1 avec le gâchis de plus de 50 millions de doses de vaccin a joué un rôle majeur dans la confiance d'une part envers le gouvernement mais aussi d'autre part envers l'industrie pharmaceutique.

Cette confiance envers le gouvernement ne devrait pas s'améliorer avec la gestion tout aussi calamiteuse de la pandémie de Covid-19. Ainsi, en mai 2020, près d'un Français sur quatre ne compte pas se faire vacciner, alors que pour le moment ,aucun traitement n'est efficace contre ce même virus.(34)

## 4. Réponse des pouvoirs publics

Selon L'OMS, la réticence à la vaccination fait partie des 10 menaces les plus importantes pour les années avenir selon L'OMS.(35)

Les pouvoirs publics sont en première ligne afin de rassurer la population. Si dans ce contexte les sociétés numériques on l'a vu ont débuté des démarches contre le mouvement anti vaccin. Qu'en est-il des pouvoirs publics ?

En 2016, le CSMF<sup>30</sup> estime que les actions des pouvoirs publics sont en partie responsables de la méfiance envers les vaccins. Cette situation a finalement conduit la ministre de la Santé, Marisol Touraine à demander en 2015-2016 un rapport parlementaire puis susciter une concertation citoyenne sur la vaccination (36) afin d'essayer de restaurer la confiance en la vaccination et améliorer la couverture vaccinale.

Le comité d'organisation de cette dernière a remis à la ministre une série de propositions fin 2016 qui ont conduit l'ancienne ministre, Agnès Buzyn, courant 2017, à prendre une série de décisions. Cette dernière a transmis un message clair favorable à la vaccination, écartant sans ambiguïté les fausses nouvelles.(37).

Un acte fort a été accompli : l'instauration de l'obligation des vaccins de la petite enfance en suivant ainsi les recommandations du comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. Cette obligation, qui a fait couler beaucoup d'encre, est en place depuis le 1er janvier 2018.

Les premiers résultats sont très encourageants indiquant après six mois une progression de 5 % de la couverture vaccinale pour l'hépatite B, la rougeole, le méningocoque C... mais aussi pour les vaccins non obligatoires (HPV, grippe). L'instauration de la vaccination à l'officine contre la grippe saisonnière a eu aussi un impact bénéfique(38)

Ainsi le rapport émis au sénat sur la politique en France définit 6 enjeux pour les années à venir.

- Organiser un projet étatique national fort autour de la vaccination
- Renforcer la place centrale des médecins dans le dispositif vaccinal
- Renforcer la communication sur les vaccins auprès du grand public
- Améliorer le recueil des données de couverture vaccinale et d'épidémiologie clinique et microbiologique.
- Renforcer l'attractivité de la France pour la recherche et la production de vaccins
- Mettre en place dès aujourd'hui des réformes à long terme pour faire évoluer la culture de la prévention et l'enseignement universitaire en médecin

---

<sup>30</sup> La Confédération des syndicats médicaux français

## 5.Principales controverses.

### 5.1. La polémique sur l'autisme et le vaccin ROR

#### 5.1.1. L'autisme

L'autisme ou troubles du spectre de l'autisme sont le résultat d'anomalie du neurodéveloppement. Les troubles apparaissent de façon précoce au cours de la petite enfance entre 18 et 26 mois et persistent à l'âge adulte. Ces troubles vont se manifester par une altération de la capacité à établir des interactions sociales, à communiquer avec les autres ainsi que des anomalies comportementales. Il en résulte des personnes souvent isolées dans leur monde intérieur. La diversité des troubles selon les individus à un impact sur la capacité d'insertion sociale. En revanche, contrairement à une idée répandue, l'autisme n'est pas systématiquement associé à un retard intellectuel.

Depuis 1996, l'autisme est reconnu comme un handicap social, cela concerne environ 700 000 personnes en France.

Il est désormais bien établi qu'il s'agit de maladies d'origine multifactorielle, avec cependant une forte composante génétique cela n'exclut pas l'intervention durant la grossesse de facteurs environnementaux , neuro-inflammation, virus etc...mais leur nature exacte n'est pas connue actuellement.(39)

#### 5.1.2. Historique de la controverse

La controverse débute en février 1998, le journal médical britannique de référence The Lancet publie une étude du Chirurgien Andrew Wakefield. Dans cette étude il remet en cause l'innocuité du vaccin Rougeole-oreillons-Rubéole.

Afin de présenter ses résultats, il organise une conférence de presse dans un hôpital londonien. Les résultats portant sur un échantillon de 12 enfants sans groupe comparateur, montrent un lien entre le vaccin ROR et le syndrome autistique.(27)

L'impact de cette étude est majeur dans les pays anglo-saxons. On constatera une baisse significative de la couverture vaccinale du ROR au Royaume-Uni des 1998 jusqu'en 2005. La rougeole qui était en régression redevient d'actualité.

Les conclusions de l'article d'A. Wakefield ont progressivement été remises en cause sur un plan scientifique.

### 5.1.3. Remise en cause des résultats

Tout d'abord, la méthodologie utilisée lors de l'étude ne concerne qu'un échantillon très faible (12 enfants) ce qui n'est pas assez significatif sur le plan épidémiologique. Ainsi aucune étude sur des populations plus importantes n'a montré de lien entre la vaccination et l'apparition des troubles du spectre autistique.

De plus, les résultats présents dans l'étude résultent d'une fraude avérée. En effet, les enfants ne présentaient pas de lésion digestive.

Enfin, la durée entre la vaccination ROR et l'apparition des signes de l'autisme n'étaient pas les mêmes que ceux rapportés dans l'étude. Les parents ayant délibérément mentis afin d'attaquer en justice le laboratoire producteur du vaccin.

Après une enquête d'investigation menée par le journaliste Brian Deer, l'article est désavoué (retracted) par le *Lancet* en 2010. Brian Deer publie son enquête un an plus tard dans le *British Medical Journal* et révèle des aspects supplémentaires de la fraude. Andrew Wakefield était rétribué avant la parution de son article par un cabinet d'avocats dans le but d'asseoir un lien scientifique entre la vaccination et une maladie ce qui faciliterait la mise en œuvre d'une plainte à grande échelle. Le chirurgien prévoyait de commercialiser un test de dépistage pour « l'entérococolite autistique », test dont la rentabilité était estimée à plusieurs dizaines de millions de livres par an.

Rétrospectivement, cet épisode peut donc se résumer comme la publication dans des conditions problématiques d'un travail scientifique frauduleux, réalisé pour servir des intérêts financiers et qui, du fait d'un grand écho médiatique, va être associé à une perte de confiance dans le vaccin, une baisse de la couverture vaccinale et une résurgence d'une maladie infectieuse et cela alors qu'aucun travail scientifique n'était venu corroborer les résultats de l'étude initiale.

Le Royaume-Uni n'est toutefois que l'épicentre de cette controverse qui, du fait de sa rédaction en anglais s'est largement répandue. Elle persiste dans de nombreux esprits, notamment aux États-Unis, malgré la révélation de la fraude opérée.

En 2019, une nouvelle étude danoise de grande ampleur vient conforter cette absence de lien. Tous les enfants danois, nés de mères danoises entre 1999 et 2010 (plus de 650 000) ont été suivis jusqu'en 2013. L'étude permet d'affirmer que la vaccination contre le ROR n'augmente pas le risque d'autisme, ne déclenche pas d'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque et n'est pas associée à l'apparition de cas groupés d'autisme à des temps donnés après la vaccination.(40).

En 2020, une étude réalisée par des chercheurs italiens basées sur 1 194 764 enfants, a constaté que le nombre de cas d'autisme diagnostiqués était quasiment identique chez les jeunes vaccinés que chez ceux qui ne l'étaient pas.(41)

## 5.2. Vaccin contre Hépatite B et Sclérose en plaque

### 5.2.1. La Sclérose en plaque

La sclérose en plaque est une maladie inflammatoire qui attaque le système nerveux central. La maladie s'aggrave lentement dans la plupart des cas et dépend entre autres de la gravité des signes et symptômes et de la fréquence des rechutes.

La sclérose en plaques touche le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière. Elle altère la transmission des influx nerveux et peut se manifester par des symptômes très variables : engourdissement d'un membre, troubles de la vision, sensations de décharge électrique dans un membre ou dans le dos, troubles des mouvements etc...

### 5.2.2. Historique de la controverse

Le vaccin contre l'hépatite B est obligatoire pour le personnel de santé depuis 1991. La prévention dans le milieu médical est essentielle car le risque d'infection par le virus qui se transmet par le sang et par voie sexuelle est 5 à 8 fois plus élevé que celui de la population générale.

En 1992, L'OMS lance une campagne de vaccination à destination des enfants contre l'hépatite B après l'échec de la vaccination sélective pour diminuer le nombre de cas d'hépatite B. Dans ce contexte, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et le CTV<sup>31</sup> recommandent cette vaccination en France pour les nourrissons, avec un rattrapage pour les adolescents âgés de 11 à 17 ans. La France lance une vaccination massive. C'est ainsi que la vaccination devient gratuite pour les élèves des classes de 6ème dès 1994. Ce programme de vaccination sera accompagné par une campagne de publicité peu contrôlée dans les médias (presse écrite et télévision) notamment par les laboratoires en dramatisant la situation. Il est important de signaler que dans les années 1990, il y avait peu de contrôles de la part de l'agence nationale du médicament sur les publicités concernant le médicament.

En cette fin d'année 1997, ce seront 75 millions de doses administrées, avec plus de 500.000 élèves vaccinés en l'espace de 3 mois. Les adultes aussi seront vaccinés en masse faisant de la France le leader mondial de la vaccination contre l'hépatite B. C'est dans ce contexte de vaccination massive qu'apparaît une première controverse sur la maladie et la vaccination.

---

<sup>31</sup> Comité Technique des Vaccinations

En 1996, le nombre de malades de la sclérose en plaque était de 106 contre plus de mille en 2001 (42). Cette soudaine augmentation de cas de sclérose en plaque est selon la presse à mettre en relation avec la vaccination massive contre l'hépatite B. Dès 1994, les autorités sanitaires avaient lancé un plan de pharmacovigilance suite aux résultats d'études américaines sur les potentiels effets neurologiques du vaccin(43). Malheureusement, une campagne publicitaire peu raisonnable et les relais dans la presse ont permis la création de cette controverse.

En 1998, la pression médiatique sur les autorités sanitaire est-elle que le ministre de la santé Bernard Kouchner décide de suspendre la vaccination dans les collèges.(44) Malgré l'absence de preuve d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et l'augmentation de cas de sclérose en plaque. La vaccination des professionnels de santé néanmoins maintenue.

### 5.2.3. Remise en cause des résultats

La Commission nationale de pharmacovigilance française a estimé, en 2011, que les données scientifiques disponibles n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B.(45) Cet avis est en accord avec les avis rendus par les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis, le *National Health System* et le *Multiple Sclerosis Trust* du Royaume-Uni, le *National Center for Immunisation Research & Surveillance* australien, ou l'Agence de santé publique canadienne.

Le fait qu'il n'existe pas de preuves scientifiques d'un potentiel lien entre le déclenchement de la sclérose en plaque et la vaccination contre l'hépatite B, n'empêche pas la justice de prendre en compte les demandes d'indemnisations des plaignants.

En 2017, la cour européenne de justice a estimé que le fait qu'il n'existe pas de preuve démontrant un éventuel lien ne doit pas fermer les portes à une possible indemnisation. Ainsi, dans ce contexte de nombreux patients notamment dans le cadre de la vaccination dans le monde médical se sont vus indemniser, relevant du cadre du droit du travail ou aucune preuve de causalité n'est nécessaire par rapport au droit commun.(46) Néanmoins, le fait que la justice indemnise au cas par cas ne signifie pas qu'il existe un lien entre vaccination et sclérose en plaques.

Les données constituées depuis plus de quinze ans permettent d'écarter avec une grande sûreté un lien entre vaccination contre le virus de l'hépatite B et la survenue d'une SEP : ce vaccin n'est pas associé à un sur-risque de développer une SEP. Il n'est pas contre-indiqué en cas de SEP préexistante ou d'antécédent familial de SEP. L'étiologie de la sclérose en plaque est encore assez mal connue même si elle semble être déclenchée par des éléments environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés. Le doute sur l'origine de la maladie ainsi que le délai d'apparition et la diversité des premières manifestations cliniques n'ont pas joué en faveur sur un potentiel lien avec le vaccin contre l'hépatite B.

À ce jour, environ 1,5 milliard de doses de vaccin anti-VHB ont été administrées dans le monde.

# III. L'aluminium : polémique et alternatives à son utilisation dans les vaccins.

S'il y a une controverse qui a fait couler beaucoup d'encre, c'est bien la polémique liée à la présence d'aluminium dans les vaccins. Pour certains, l'aluminium utilisé dans les vaccins en tant qu'adjuvant serait responsable d'un ensemble de pathologies tels que la fatigue chronique, les myalgies, des troubles cognitifs etc... Dans cette partie, nous allons donc revenir sur cette controverse mais avant tout il est important de définir le rôle de l'aluminium dans les vaccins.

## 1. Le devenir de l'aluminium dans l'organisme

### 1.1. Exposition à l'aluminium

L'aluminium est le troisième élément le plus fréquent sur terre après l'oxygène et le silicium. Il est présent dans la nature sous forme de sels (hydroxydes, silicates, sulfates ou chlorures...).

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme humain et sa présence est toujours d'origine exogène. L'exposition à l'aluminium provient essentiellement de l'eau de consommation, parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle. On retrouve même l'aluminium dans l'air que l'on respire à des concentrations de l'ordre du  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'ingestion d'aliments constitue 95% des apports quotidiens en aluminium. La concentration en aluminium au sein des produits frais d'origine végétale (cacao, thé, épinard...) ou animal (crustacés) est le reflet de la présence naturelle de cet élément dans notre environnement. Pour d'autres comestibles alimentaires, la présence d'aluminium est souvent liée à l'ajout d'additifs (E173) alimentaire ou bien à la migration d'aluminium en provenance de l'emballage.

L'exposition alimentaire journalière à l'aluminium dans plusieurs pays européens varie de 0,2 à 1,5 mg/kg par semaine en moyenne et peut atteindre 2,3 mg/kg par semaine chez les gros consommateurs exposés.(47)

En France, l'exposition moyenne à l'aluminium est de 0,28 mg/kg/semaine pour les adultes et de 0,42 mg/kg/semaine pour les enfants entre 3 et 17 ans (du fait de la plus grande consommation de lait et de chocolat) donc très en deçà des limites recommandées (1mg/kg/semaine). On estime qu'en France seulement 0,2 % des adultes et 1,6 % des enfants dépassent la limite d'exposition recommandée.(48) (49)

On peut aussi le retrouver dans certains médicaments (antiacides gastriques) ou certains cosmétiques (déodorants). En moyenne on estime, qu'un individu âgé d'une soixantaine d'années aura ingéré une quantité inférieure ou égale à 328g en fonction de son mode de vie.(50)



Figure 10 : Les principales sources d'exposition à l'aluminium (49)

## 1.2. Absorption de l'aluminium

L'utilisation d'isotopes radioactifs traceurs Al<sup>26</sup> ainsi que la spectrométrie de masse par accélérateur injectés chez l'animal mais aussi chez l'homme volontaire sain a permis de mieux connaître la cinétique de l'aluminium in vivo.

Par voie digestive, l'aluminium de l'alimentation courante est très peu absorbé, en raison d'une importante barrière digestive. Les pourcentages d'absorption sont similaires par les voies respiratoire et digestive, de l'ordre de 0,1 à 1%.(51)

## 1.3. Distribution de l'aluminium

La charge naturelle en aluminium chez le sujet sain est comprise entre 30 et 50 mg. Celui-ci est distribué dans tous les tissus et puis stocké principalement au niveau des os (50 %), du foie (23 %) et des poumons (23 %). Une faible quantité s'accumule dans le cerveau, au niveau du système immunitaire et du système hématopoïétique (4 %). Dans le plasma, l'aluminium est véhiculé à 90 % lié à une protéine de transport, la transferrine. Chez l'insuffisant rénal chronique, l'aluminium s'accumule dans les os et le cerveau.

## 1.4. Elimination de l'aluminium

L'aluminium ingéré par l'alimentation sera en grande majorité retrouvé dans les fèces. L'aluminium absorbé sera éliminé à 80% par voie rénale de façon assez lente.

L'élimination de l'aluminium dépend du degré d'exposition ainsi dans les expositions importantes, le métal s'accumule dans plusieurs compartiments osseux de stockage dont la cinétique d'élimination est lente ou très lente en fonction des secteurs osseux.

## 1.5. La toxicité de l'aluminium

L'aluminium est en contact perpétuel avec l'homme à des doses très faibles en fonction du milieu professionnel ou non professionnel

Dans ce cadre, des valeurs toxicologiques de référence pour l'aluminium ont été définies et qualifiées selon des procédures rigoureuses, varient selon la voie ou la durée d'exposition ainsi qu'en fonction des effets de l'aluminium sur tel ou tel organe. L'EFSA<sup>32</sup> a évalué la Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de 1 mg/kg pc/semaine. Pour un adulte de 60 kg, cela représente 8,5 mg/j.

Les effets toxiques de l'aluminium portent essentiellement sur le système nerveux central (encéphalopathies, troubles psychomoteurs) et sur le tissu osseux.

Les effets cliniques avérés de l'aluminium ont toujours été observés dans des situations de fortes expositions chroniques : patients insuffisants rénaux dialysés, alimentation parentérale, personnes professionnellement exposées. En milieu professionnel, la toxicité se manifeste principalement aux niveaux pulmonaire et nerveux. La VME<sup>33</sup> est de 5 mg/m<sup>3</sup> pour les poussières inhalables.(52)

Mais à l'heure actuelle, aucune étude n'a mis en évidence de tels effets dans la population générale, exposée à travers l'alimentation courante ou les produits de santé. Seules des quantités très importantes d'aluminium dans l'organisme sont toxiques et responsables d'une symptomatologie clinique caractéristique qui régresse après l'élimination spontanée de l'aluminium.

Cette toxicité est toujours corrélée à des apports supérieurs aux capacités d'élimination de l'organisme, quelle que soit la voie d'administration. La quantité d'aluminium contenue dans une dose de vaccin injecté par voie IM contient au maximum 0,85mg de métal, alors que la dose quotidienne d'aluminium administrable par voie IV sans toxicité documentée est comprise entre 1mg et 2mg.

---

<sup>32</sup> EFSA : European Food Safety Authority

<sup>33</sup> VME : Valeur limite moyenne d'exposition (VME)

## 2. L'Aluminium utilisé dans les vaccins

Pour rappel, nous avons vu en première partie concernant la composition des vaccins, les adjuvants vaccinaux sont indispensables afin d'augmenter la réponse immunitaire spécifique face à l'antigène contenu dans le vaccin. Ils ne sont pas nécessaires dans les vaccins vivants atténués, car la réponse immunitaire provoquée par le virus vivant est suffisante. C'est pourquoi les premiers vaccins ne nécessitaient pas d'adjuvants.

Avec la production de sérum antitétanique et antidiphtérique chez le cheval, on constate une réponse immunitaire insuffisante. Cette production était meilleure lorsque l'on générait des réactions inflammatoires. En 1926, Glenny et Coll découvrirent les propriétés adjuvantes des sels d'aluminium. L'addition d'alun de potassium à l'anatoxine diphtérique augmentait considérablement les titres en antitoxines des sérums d'animaux inoculés avec ce produit par comparaison avec le même inoculum sans alun.

Les sels d'aluminium sont utilisés depuis plus de 90 ans dans les vaccins. Nous avons donc un recul sur des centaines de millions de doses administrées mais ce n'est que récemment que les mécanismes d'induction de l'immunité innée et adaptative ont permis de comprendre les mécanismes d'action de ces adjuvants.

La FDA<sup>34</sup> ainsi que la pharmacopée européenne ont défini une quantité maximale d'aluminium contenue dans un vaccin qui est de 0.85mg/ dose. En France, on retrouve 30 vaccins contenant de l'aluminium contre 26 sans présence de l'adjuvant aluminique.

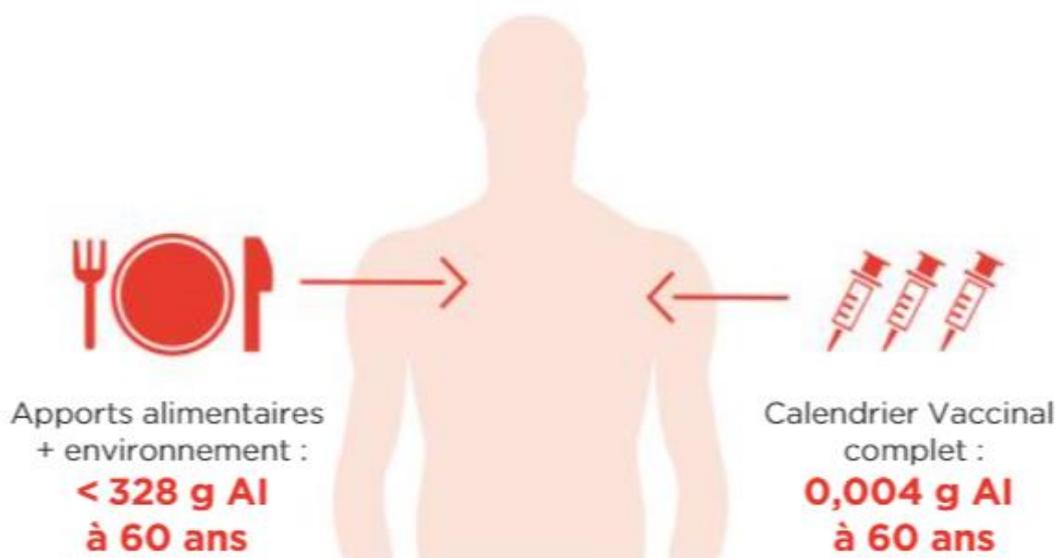


Figure 11 : Exposition à l'aluminium vaccinale (49)

<sup>34</sup> FDA : Food and Drug Administration

## 2.1. Mécanisme d'action des adjuvants

Le temps de présence de l'antigène est augmenté au point d'injection grâce à l'adjuvant. Cette durée peut être augmenté d'un délai relativement court (moins de deux semaines) ou bien plus long (plusieurs semaines) en fonction du type d'adjuvant utilisée. Cet effet dépôt va permettre une stimulation immunitaire plus complète et durable.

De plus, les adjuvants stimulent les cellules présentatrices d'antigène. En effet, les CPA, possèdent des récepteurs dénommés PRR<sup>35</sup> dont l'objectif est de détecter les molécules propres aux agents infectieux, ce sont les PAMP<sup>36</sup>. Les vaccins sous-unitaires, sont dépourvus des molécules PAMP dénaturées en partie lors des processus d'inactivation des vaccins inactivés, a contrario les vaccins vivants eux gardent leurs molécules PAMP.

Lorsqu'un macrophage ou un CPA détecte un agent infectieux à l'aide de ces PRR, un complexe intracellulaire se forme, l'inflammasome, dont le but est d'activer la production de cytokines nécessaires à l'activation de la réponse immunitaire spécifique. Sans PAMP, il est donc difficile d'activer une réponse immunitaire, d'où la présence nécessaire des adjuvants afin de compenser l'absence des PAMP.

Les adjuvants vont permettent le déclenchement d'une première vague d'immunité innée puis une immunité adaptative. Selon le type d'adjuvant on pourra guider la nature de la réponse immune à mettre en place contre l'agent infectieux.

La nature de la réponse peut-être de type CD4+ Th2 à médiation humorale dirigée préférentiellement contre les pathogènes extracellulaires ou de type CD4+ Th1 à médiation cellulaire contre les pathogènes intra cellulaire.

Ils peuvent aussi favoriser la réponse cytotoxique CD8 + en stimulant l'association aux CPA via le CMH de type 1.

Ainsi, il accroît l'amplitude de la réponse immune dans la population générale mais aussi dans les populations avec un système immunitaire fragile tout en réduisant la quantité d'antigène et le nombre d'injections nécessaires.

---

<sup>35</sup> PRR : Pattern recognition receptor ou récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires

<sup>36</sup> PAMP : Pathogen-associated molecular pattern ou motif moléculaire associé aux pathogènes

## 2.2. Mécanisme d'action des sels d'aluminium

Les adjuvants à base de sels d'aluminiums sont des précipités d'hydroxyde ou phosphate d'aluminium sur lesquels sont adsorbés des antigènes vaccinaux. L'hydroxyde d'aluminium est le plus utilisé dans les vaccins.

Plus l'adsorption de l'adjuvant est élevée, plus l'activité immunitaire sera forte. C'est pourquoi, connaître les caractéristiques physico chimiques de l'antigène mais aussi de l'adjuvant est nécessaire afin de créer une parfaite adsorption.

La composition particulière de ces composés favorise le dépôt prolongé des antigènes vaccinaux dans les tissus lymphoïdes et leur internalisation par les cellules présentatrices d'antigènes. Cette persistance accrue de l'antigène provoque une réaction inflammatoire locale qui participe aux recrutements des CPA.

L'inflammasome va permettre la production de deux types de cytokine : IL-1 et IL-18 afin de stimuler la différenciation des macrophages en cellule dendritiques.

Les sels d'aluminium vont aussi interagir avec les Lt CD4+ afin de favoriser une réponse immunitaire de type Th2 à médiation humorale.(53)

Les sels d'aluminium ont donc une forte capacité à induire des taux élevés et durables d'anticorps spécifiques par leur propriété de stimulation des lymphocytes T CD4 auxiliaires de type Th2 activateurs de lymphocytes B mémoires et des plasmocytes.

Ce type de réponse immune est particulièrement efficace contre les pathogènes extracellulaires et les toxines. Néanmoins, les adjuvants à base d'aluminium présentent une certaine limite. Ils n'entraînent pas une augmentation suffisante de production d'anticorps dirigés contre les petits peptides, certaines bactéries et virus.

## 2.3. Injection d'aluminium intramusculaire

Après injection d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique, les agrégats d'aluminium sous forme de nanoparticules liées à l'antigène par des liaisons hydrogène persistent plus ou moins longtemps au site de l'injection. L'adsorption des antigènes sur les dérivés de l'aluminium dépend, d'une part, de la charge de surface et de la taille moléculaire de l'antigène et, d'autre part, de la texture de l'adjuvant.

L'hydroxyde d'aluminium se dissout très lentement dans le tissu interstitiel après injection intra-musculaire, tandis que le phosphate d'aluminium se dissout beaucoup plus rapidement, en raison d'une morphologie différente.

La dose étant très petite on ne peut pas repérer les changements de concentrations sanguines, urinaires ou tissulaires consécutifs à une seule injection de vaccin par des dosages traditionnels.

On ne peut pas en pratique détecter les très petites quantités d'aluminium résiduel non excrétées, qui persistent en particulier dans le tissu osseux et, en plus petites quantités encore, dans le cerveau humain. Pour cela, il faut recourir à l'utilisation d'isotopes radioactifs, ce qui est possible expérimentalement chez l'animal.

L'extrapolation à l'homme des données obtenues chez le lapin à la suite d'injections IM d'adjuvant aluminique marqué par de l'aluminium 26, isotope radioactif, à la dose totale d'aluminium de 0,85mg ont montrées que les concentrations d'aluminium mesurées dans le cerveau des lapins ont été inférieures à 0,0001µg/g, soit plus de 2000 fois inférieures à la concentration médiane de 0,187µg/g mesurée dans des cerveaux humains de sujets âgés de 19 à 57 ans, non exposés professionnellement.

## 2.4. Tolérance

La tolérance des vaccins contenant des adjuvants aluminiques est généralement bonne. Des effets indésirables locaux tels que des effets immuno-allergiques locaux, granulomes ou pseudo abcès au point d'injections ont été rapportés plus fréquemment rencontrer en injection sous-cutanée qu'avec les injections intramusculaires. Ces nodules de tailles variable régressent au bout de quelques semaines ou mois après l'injection, ils évoquent plutôt une réaction à un corps étranger qu'à une réaction allergique à l'aluminium. Des réactions plus importantes, mais bénignes, peuvent survenir : tuméfactions étendues, pseudo-phlegmoneuses.

Concernant les effets secondaires systémiques, ce sont principalement des syndrome pseudo-grippaux avec fièvre, frissons, fatigue, myalgie, céphalée et nausées. Ces syndromes sont la conséquence d'une hyper stimulation des mécanismes immunologiques médiés par la libération de cytokines à la suite de l'injection du vaccin.

Des allergies ont été rapportées ainsi qu'une augmentation des polynucléaires éosinophiles, mais actuellement ce mécanisme n'est pas encore établi.

Plusieurs autres hypothèses controversées sont évoquées notamment le rôle de l'aluminium dans l'apparition de maladies neurovégétatives telles que la maladie d'Alzheimer, néanmoins, actuellement rien ne démontre le rôle de l'aluminium dans le développement de ces maladies.(54)

Toutefois, à partir de 1998, la tolérance des adjuvants aluminiques est remise en question par une équipe Française dirigé par le Pr Gherardi. L'adjuvant étant responsable d'une lésion inflammatoire au point d'injections nommée la myofasciite à macrophage.

### 3. La controverse

Depuis plusieurs années, la France fait l'objet de controverses relatives à la sécurité de l'aluminium utilisé comme adjuvant dans la plupart des vaccins dans tous les pays du monde et ce depuis plus de 80 ans.

Depuis 1982, la présence de granulomes à aluminium est connue au niveau de l'injection intramusculaire du vaccin.(55)

Ce n'est qu'en 1997 qu'un premier lien entre le granulome et le vaccin va être évoqué à la suite de la découverte par le Germmad <sup>37</sup> d'une nouvelle entité histologique appelée myofasciite à macrophage. Cette nouvelle entité dont l'étiologie est inconnue est défini par l'équipe Française du Pr Ghérardi dans le Lancet en 1998. (56)

Les lames de biopsie musculaires atypiques des 30 dernières années sont ainsi révisées par les principaux centres de myologie de France. L'hypothèse est émise par le Germmad que les granulomes observés sont en lien avec les vaccins contenant de l'aluminium dont celui de l'hépatite B largement diffusé au milieu des années 90.

En 1999, le Germmad et l'InVS<sup>38</sup> ont alerté et présenté des données au comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'OMS. C'est en 2001 que le lien entre MFM et aluminium a été établi (57).

Le GACVS<sup>39</sup> de l'OMS concluait de même à un lien de causalité très probable entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de la lésion histologique caractérisant la MFM mais considérait que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à l'existence d'une association entre la lésion histologique et une pathologie spécifique tout en insistant à poursuivre les études.

En décembre 2003, le GACVS concluait : « la persistance de macrophages contenant de l'aluminium au point de vaccination n'est pas associée à une maladie ou à des symptômes cliniques particuliers »(58)

En mai 2004, l'ANSM anciennement l'AFSSAPS conclut « aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique » suite à une étude cas témoins.

Néanmoins, de nombreuses études viennent incriminer les sels d'aluminium dans certains symptômes. La MFM serait associée à une atteinte du système nerveux centrale puis à un syndrome de fatigue chronique.(59) Ces symptômes sont expliqués comme la conséquence de la migration de nanoparticules d'aluminium à travers la barrière hémato encéphalique et leur dépôt dans le cerveau.(53) Plus récemment en 2011, la MFM est intégrée au syndrome ASIA.(61)

---

<sup>37</sup> Le groupe de recherche sur les maladies musculaire acquise et dysimmunitaires

<sup>38</sup> Institut de veille sanitaire

<sup>39</sup> Comité consultatif pour la sécurité des vaccins

## 4. La Myofasciite à macrophages

### 4.1. Une entité histologique

La myofasciite à macrophages est caractérisée par une lésion inflammatoire localisée au point d'injection vaccinal, le plus souvent elle est intramusculaire au niveau du deltoïdes.

L'étude microscopique et des analyses à l'aide de spectrométrie d'absorption atomique ont mis en évidence des cristaux d'aluminium de façon très localisée au niveau des macrophages de la lésion. Des macrophages, recrutés dans le muscle, phagocytent l'hydroxyde d'aluminium et peuvent persister sur le site de la vaccination pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. L'association entre cette lésion et l'aluminium contenu dans les vaccins, mise en évidence, ne fait aucun doute et fait l'objet d'un consensus des organismes scientifiques nationaux ou internationaux concernés. Elle est ainsi considérée comme une cicatrice ou un tatouage vaccinal.(62)

Selon le GACVS la myofasciite à macrophage correspond à « une infiltration centripète de l'épimysium, du péri-mysium et de l'endomysium péri fasciculaire par des cellules négatives à la réaction acide périodique de Schiff appartenant à la lignée macrophagique et porteuses d'inclusions cristallines osmiophile avec présence d'une nécrose musculaire microscopique autour des inclusion d'aluminium » .(63) (64)

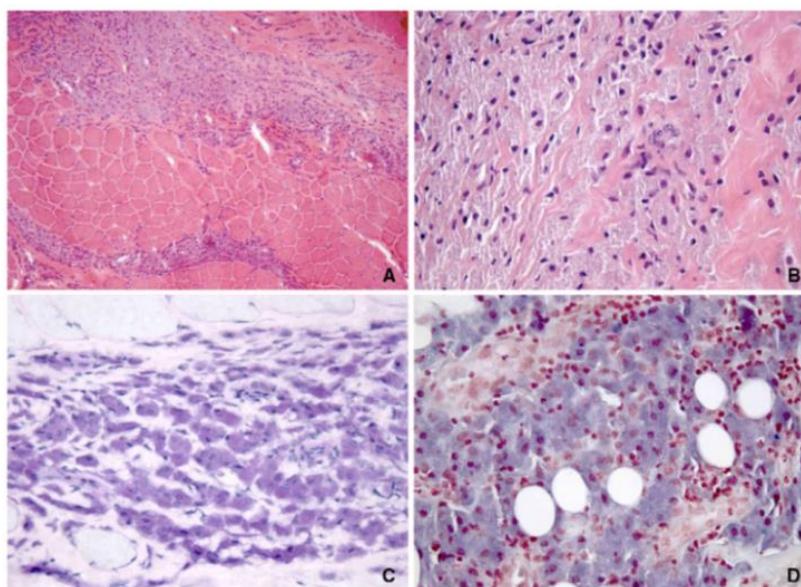


Figure 12 : Biopsie du muscle deltoïde des patients atteints de MFM(62)

## 4.2. La MFM associée à plusieurs maladies

La myofasciite à macrophages est une entité histologique non discutable pour laquelle l'association avec l'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins est reconnue. La question est celle de l'interprétation de cette lésion. En France, plusieurs recherches considèrent que la MFM est liée à d'autres maladies. Ainsi, elle serait liée à une fatigue persistante, des myalgies, de l'arthralgies ou encore des troubles cognitifs.(65)

Afin de démontrer le lien entre la MFM et ces pathologies, les études s'orientent sur deux hypothèses :

### 4.2.1. Un terrain génétique favorable.

Une étude réalisée sur des rats a démontré qu'il existerait des terrains génétiques (variants génétique) défavorable à l'élimination des macrophages et ainsi la persistance des lésions induites par le vaccin. Néanmoins l'étude ne montre pas de liens avec les autres pathologie(66)

### 4.2.2. Une migration des sels d'aluminium dans le cerveau.

Une étude 2013, réalisée sur le rat a démontré le passage d'aluminium du muscle vers le cerveau.(60) ce qui prouverait les troubles cognitifs chez certains patients. L'aluminium serait retrouvé dans le cerveau seulement avec des faibles concentrations injecter et non avec des concentrations plus élevées.

Néanmoins, ces études ont été réalisées uniquement chez le rat et ont fait l'objet de critique de par leurs méthodologie.(67)

## 4.3. Pharmacovigilance de la MFM

### 4.3.1. Au niveau mondial

En dehors des articles de l'équipe française, aucune série de MFM de l'adulte n'est retrouvée dans la littérature internationale. Quelques articles de synthèse issus d'un nombre limité d'auteurs accèdent les thèses de Gherardi ou élargissent le cadre définissant une maladie des adjuvants ASIA<sup>40</sup>. D'autres, tout en reconnaissant l'entité MFM, ne se prononcent pas formellement sur sa signification.

Au total, 10 observations de MFM de l'adulte sont publiées provenant des Etats-Unis, de Corée, d'Allemagne, d'Australie, d'Irlande, du Portugal et du Royaume-Uni.

Il est important de noter qu'en, en dehors de quelques cas sporadiques décrits à l'étranger, aucune série de MFM de l'adulte n'est retrouvée dans la littérature internationale. La quasi-totalité des cas étiquetés « MFM-maladie » a été diagnostiquée en France.



Figure 13 : Nombre de cas déclaré de MFM dans le monde(49)

<sup>40</sup> ASIA : autoimmune syndrome induced by adjuvants est un syndrome regroupant quatre affections proches : la silicose, le syndrome de la guerre du Golfe, la myofasciite à macrophages, et les réactions post-vaccinales.

### 4.3.2. En France

Entre 2002 et 2017, le CRPV<sup>41</sup> en charge de ce dossier a reçu 515 notifications de MFM-maladie.

La revue de Gherardi et Authier la plus récemment publiée dans *Lupus* 2012, fait état de 1000 cas de MFM répertoriés en France par l'association E3M<sup>42</sup> dont 457 sont suivis par le Centre de référence des maladies neuromusculaires de Créteil. Selon Gherardi et Authier, cette fréquence élevée en France a pour origine l'ampleur de la campagne de vaccination contre l'hépatite B chez les adultes, le choix de réaliser des biopsies musculaires au niveau du deltoïde ainsi que le changement de l'injection sous-cutanée à la voie intramusculaire pour l'administration du vaccin.

En 2016, selon le rapport sur les adjuvants aluminiques de l'académie nationale de pharmacie, depuis vingt ans, 445 cas de myofasciite à macrophages ont été notifiés aux centres de pharmacovigilance en France, alors que, pour la même période, environ 160 millions de doses de vaccins contenant un adjuvant aluminique ont été administrées, soit de l'ordre d'un cas pour 360 000 vaccinations.

## 4.4. Conclusion sur la MFM

S'il ne fait aucun doute que les adjuvants aluminiques entraînent une lésion histologique au niveau du site d'injection du vaccin que l'on pourrait qualifier de tatouage vaccinal, la question demeure quant au lien de la myofasciite à macrophage et les maladies associées évoquées par l'équipe Française. Actuellement, il n'est pas possible de certifier que la MFM est en lien direct avec les maladies telles que la fatigue chronique, les myalgies et les troubles cognitifs.

L'Académie de médecine en 2012, le Haut Conseil de la santé publique en 2013, puis l'Académie de pharmacie en mars 2016 ont publié des rapports sur les adjuvants et les vaccins. Ces trois institutions ont conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre les signes cliniques et la présence d'aluminium dans les vaccins.(54) (68) (69)

---

<sup>41</sup> Le centre régional de pharmacovigilance

<sup>42</sup> Association d'entraide aux malades de myofasciite à macrophages

## 5. Les Alternatives technologiques à l'utilisation de l'aluminium

Depuis les années 60, les avancées techniques en matière de génie génétique, de culture cellulaire et biotechnologique ont permis l'apparition d'une nouvelle génération de vaccin beaucoup plus sécurisée. Néanmoins cette amélioration considérable de la tolérance vis-à-vis des vaccins s'accompagne d'une baisse significative de la réponse immunitaire provoquée par le vaccin. L'utilisation d'un adjuvant efficace afin de stimuler la réponse immunitaire est donc primordiale.(70)

Les sels d'aluminium en tant qu'adjuvant sont utilisés d'une part pour leurs bonnes tolérances mais aussi d'autre part grâce à leurs puissantes réponses immunitaires qu'ils induisent. Cependant, les adjuvants aluminiques n'entraînant que peu de réponse cytotoxique, des travaux sont menés sur des alternatives qui offriraient une meilleure action sur la composante cellulaire de la réaction immunitaire. Ils sont aussi peu efficaces pour les petits peptides ou certains antigènes comme celui de la grippe ainsi que certains pathogènes intracellulaires comme les mycobactéries.(71) (72)

Avant d'envisager l'utilisation d'un nouvel adjuvant chez l'Homme, il faut étudier expérimentalement plusieurs facteurs pour déterminer si la préparation est appropriée et sans danger, tels que : l'innocuité par des épreuves de toxicité aiguë et chronique, la tolérance locale et générale, la tératogénicité, la biodégradabilité, la cancérogénicité, les effets indésirables inacceptables etc... L'ensemble de ces nouvelles exigences réglementaires ont pour objectif d'encadrer la recherche et le développement de nouvelles technologies lié à l'utilisation des adjuvants dans les vaccins, ceci afin garantir l'efficacité et la sécurité de ces nouveaux adjuvants.

Ainsi, ces 40 dernières années malgré de nombreux projets en développement peu de nouveaux adjuvants ont fait leur apparition sur le marché afin de remplacer l'aluminium. On peut néanmoins citer certains exemples comme l'AS04 ou bien encore le MF59.(73)

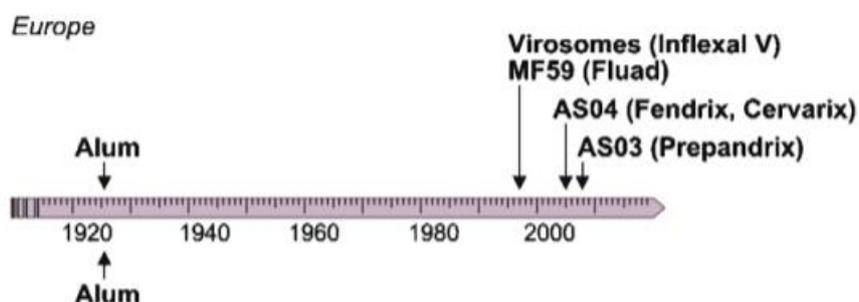


Figure 14 : Evolution des adjuvants à travers le temps. (70)

## 5.1. Adjuvant minéraux

C'est au sein des adjuvants minéraux que l'on retrouve l'alun, qui est de loin le plus utilisé depuis ces 90 dernières années sous deux formes : hydroxyde d'aluminium et phosphate d'aluminium. Néanmoins il existe d'autres adjuvants particuliers d'origine minérale comme le phosphate de calcium utilisé dans le passé.

### 5.1.1. Le phosphate de calcium

Le phosphate de calcium est un adjuvant minéral utilisé dans les vaccins antitétaniques et antidiphtériques à partir des années 1960 à l'institut Pasteur.(74)

Contrairement aux adjuvants aluminiques, le phosphate de calcium est naturellement présent dans l'organisme avec une bonne tolérance, il a aussi l'avantage de ne pas induire de réaction allergique car il n'induit pas la production IgE spécifique. Des études ont démontré qu'il aurait aussi l'avantage de favoriser la réponse immunitaire de type Th1. À l'inverse, des sels d'aluminiums qui favorisent eux, une réponse de type Th2.

Le phosphate de calcium a donc de nombreux avantages par rapport aux adjuvants aluminiques mais son utilisation sera écourtée lors de la fusion de l'Institut Mérieux et l'institut Pasteur en 1987. Suite à cela, la nouvelle direction préférera utiliser les adjuvants à base d'aluminium. Les raisons invoquées seront qu'à la suite d'études, il s'est avéré que la réponse immunitaire provoquée était plus faible et que des effets indésirables étaient plus fréquents que chez les adjuvants aluminiques(75). Des raisons économiques seront aussi évoquées afin d'arrêter la production de ce type de vaccin.

Actuellement, l'association E3M milite pour un retour à l'utilisation du phosphate de calcium comme adjuvant. Pour l'association celui-ci serait une alternative idéale à l'aluminium.(76)

Des études sont en cours sur l'utilisation de phosphate de calcium sous formes nanoparticulaires mais ne donnent que peu d'informations sur l'immunité à long terme.(77) Dans son rapport 2012, l'académie de médecine affirme que le débat reste ouvert et qu'il nécessite des travaux supplémentaires.(78)

## 5.2. Les émulsions

Une émulsion est la dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide. Les deux liquides doivent être non miscibles et avoir des solubilités différentes. Le liquide sous forme de gouttelettes est appelé phase dispersée tandis que l'autre liquide est appelé phase dispersante.

### 5.2.1. Les émulsions de type eau dans huile

Si l'antigène est hydrophile l'émulsion utilisée sera de type eau dans huile.

L'antigène est à l'intérieur de gouttelettes de solution aqueuse présente au sein d'une phase lipophile L'émulsion la plus utilisée étant l'adjuvant incomplet de Freund FIA. Celui-ci n'étant pas utilisé car ayant une mauvaise tolérance et n'entraînant qu'une faible réponse cellulaire.(79). De plus, les émulsions étaient très visqueuses avec une faible stabilité

Néanmoins, l'émergence de traitements d'immunothérapie contre le cancer, le SIDA ou d'autres maladies conduit à la réémergence de ces adjuvants, le rapport bénéfice / risque étant plus favorable. Ensuite, la sécurité de ces adjuvants a été améliorée par l'utilisation de tensioactifs plus spécifiques et d'huiles raffinées mais aussi en améliorant leur procédé de fabrication, permettant même parfois leur utilisation dans des essais cliniques prophylactiques de vaccin.(80)

Des vaccins sont en cours de développement avec une émulsion de type eau dans l'huile comme le Montanide ISA 51<sup>TM</sup> et ISA 720<sup>TM</sup> utilisés dans environ 300 essais cliniques de la phase I à la phase III. Le Montanide Isa 51 entre dans la composition d'un vaccin thérapeutique contre le cancer du poumon.(81)

## 5.2.2. Les émulsions de type huile dans eau

Dans ce type d'émulsion, l'antigène est au sein de la phase huileuse dispersée en gouttelette dans la phase aqueuse. L'émulsion la plus utilisée actuellement est constituée de le squalène.

### 5.2.2.1. Le Mf59

Le squalène est une substance non toxique métabolisable et précurseur de la vitamine D. On la retrouve chez l'Homme et l'animal notamment dans l'huile de foie de requin. Actuellement 80% du squalène utilisé pour le MF59 provient du foie de requin *Squalus acanthias*.

Le MF59 est un adjuvant à base de squalène développé par Novartis utilisé à grande échelle dans la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 ( FOCETRIA® ) mais aussi dans le cadre de la vaccination contre la grippe saisonnière dans le vaccin GRIPGUARD®. Il s'est avéré qu'il augmentait la réponse anti grippale chez les sujets âgés et élargissait le spectre de protection du vaccin tout en diminuant la dose d'antigène nécessaire à l'obtention de réponse immunitaire protectrice.

Le vaccin FLUAD® contenant le MF59 comme adjuvant est utilisé contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Celui-ci est commercialisé dans plus de 32 pays. Des essais sont actuellement en cours afin de tester l'efficacité de l'adjuvant MF59 dans d'autres pathologies que la grippe notamment contre le VIH.(82)

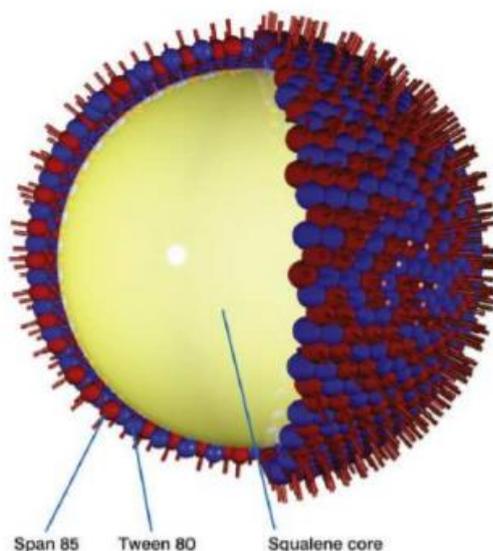


Figure 15 : L'adjuvant à base de squalène MF59(84)

### 5.2.2.2. L'AS03

L'AS03 est un système adjuvant à base de squalène avec un ajout d'alphatocophérol (vitamine E) développé par GSK. L'ajout de la vitamine E antioxydante permet de développer de meilleure propriété immunostimulante sur les monocytes et les macrophages. La vitamine E favorise également aussi la capture de l'antigène par les CPA. L'adjuvant AS03 a été utilisé lors de la grippe H1N1 dans le vaccin PANDEMRIX®.

Certaines études évoquent un potentiel lien entre cette adjuvant et l'apparition de narcolepsie chez certains patients à la suite de la vaccination. Les analyses provisoires n'ont pratiquement pas révélé de signaux, sauf en Suède, où le PANDEMRIX® était le seul vaccin utilisé avec une forte couverture vaccinale. (83) (84)

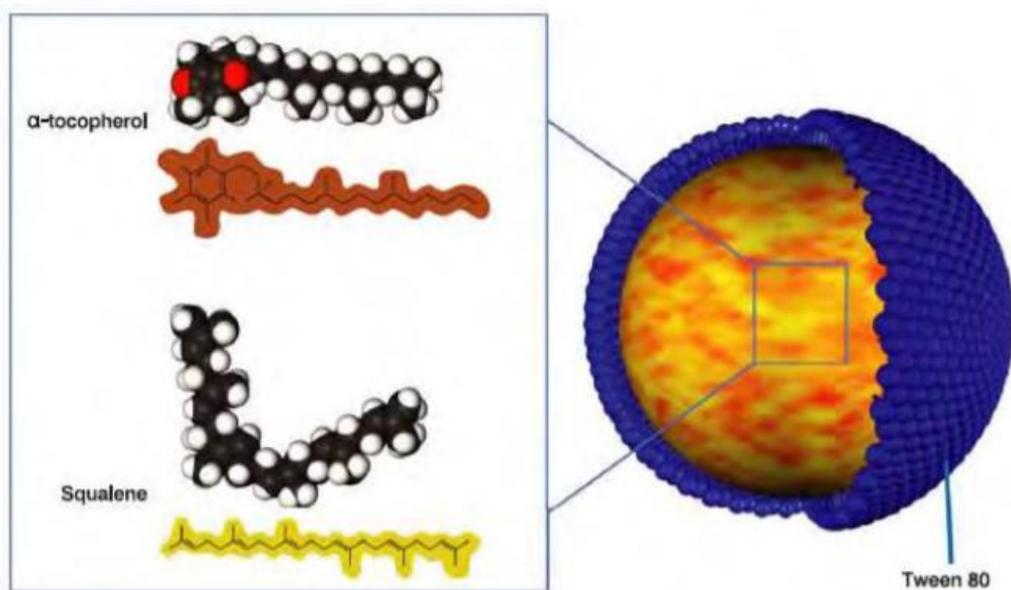


Figure 16 : La structure de l'AS03 (84)

## 5.3. Adjuvant vésiculaires

### 5.3.1. Les liposomes

Les liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques qui permettent de séparer un milieu intravasculaire d'un milieu extérieur. Les liposomes interagissent directement de deux façons avec les CPA. Celui-ci peut être internalisé par la CPA : c'est la voie endogène de présentation de l'antigène par le biais des molécules CMH ou bien celui-ci n'est pas internalisé et c'est donc la voie exogène qui est renforcée.

Selon son caractère plus ou moins hydrophobe ou hydrophile, l'agent immunogène peut être adsorbé à leur surface, inséré dans leur membrane, ou contenu dans leur phase aqueuse.

La puissance des liposomes dépend du nombre de couches lipidiques, de la charge électrique, composition et méthode de la préparation. Malheureusement, les problèmes de stabilité, de fabrication et d'assurance qualité semblent avoir été des facteurs majeurs entravant l'utilisation des liposomes comme adjuvants chez l'Homme. Malgré cela, de nombreux vaccins sont en cours de développement notamment contre le cancer du poumon à base de DMPG, DPPC et de cholestérol.(85)

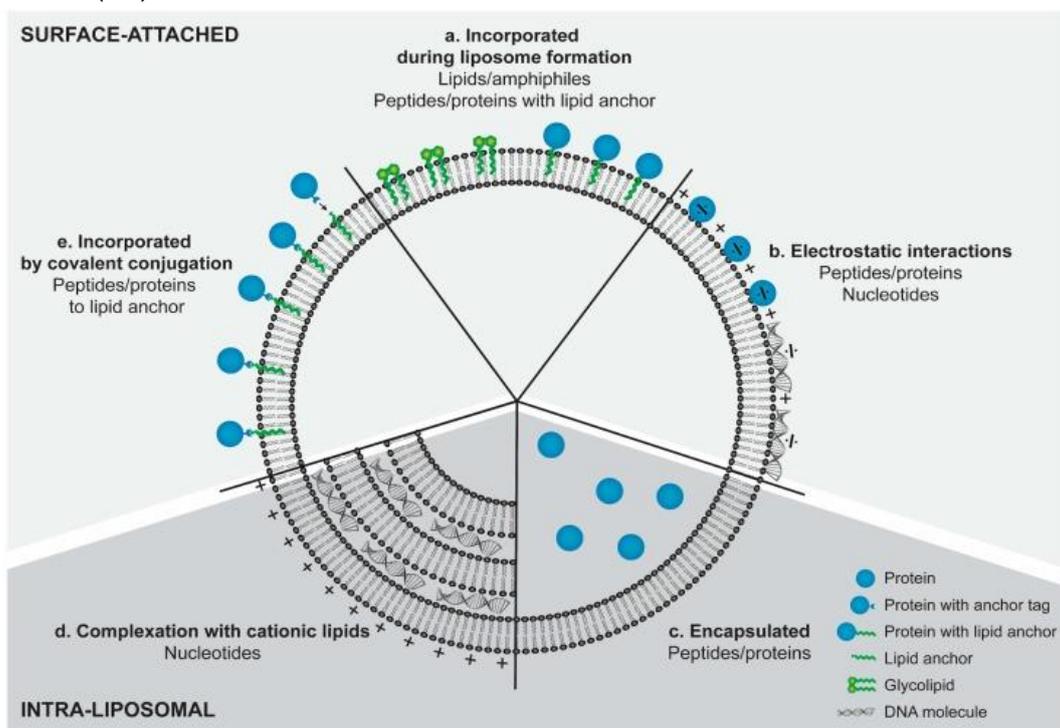


Figure 17 : Différentes stratégies peuvent être employées pour incorporer des antigènes et des immunostimulateurs (85)

### 5.3.2. Virosomes

Les virosomes ont la capacité de cibler directement les CPA de manière spécifique par l'intermédiaire de leurs récepteurs d'origine virale dans le but de reproduire la présentation naturelle des antigènes viraux.

Ils dérivent d'un virus enveloppé par la membrane virale composée de lipides de la cellule hôte du virus et d'autre part des protéines virales qui sont à l'origine de la fusion avec les cellules cibles. Ils sont privés de pouvoir réplcatif et infectieux.

L'objectif ici est de développer une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire notamment grâce à l'effet dépôt qu'ils provoquent. Le résultat est une réponse mixte caractérisée à la fois par de hauts taux d'anticorps et par une activité cytotoxique. Ces systèmes sont toutefois difficiles à formuler.

On peut retrouver les virosomes dans des vaccins IRIVs<sup>43</sup> contre la grippe Inflexal V<sup>®</sup> ou encore un vaccin contre l'hépatite A Epaxal<sup>®</sup>.

Ils sont efficaces et globalement bien tolérés. Les effets indésirables les plus courants étant des douleurs locales, des indurations et des rougeurs au site d'injection.(86)

Actuellement des virosomes sont en cours de développement contre l'hépatite B et C.

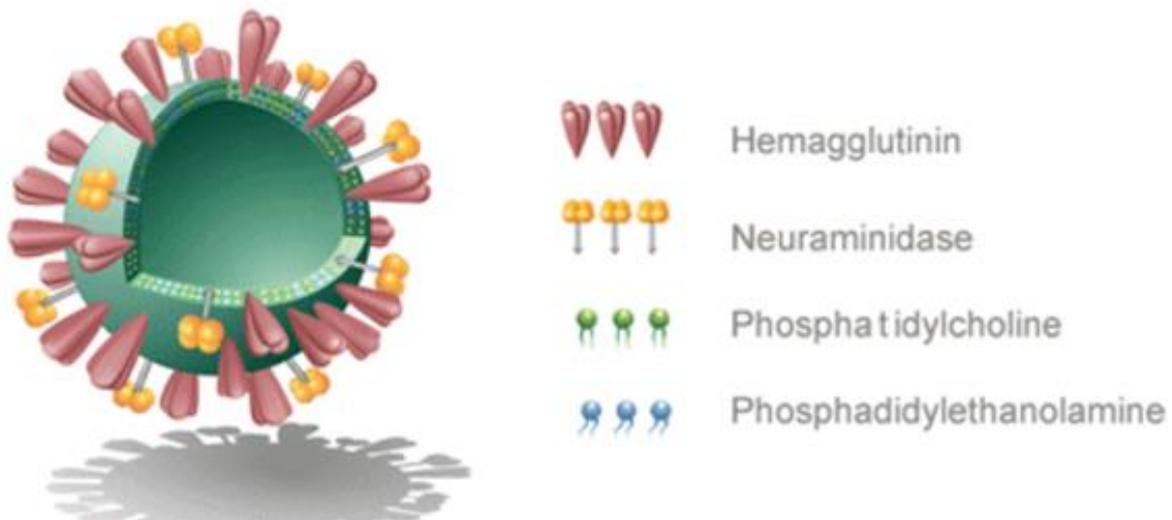


Figure 18 : Exemple structurel d'un Virosome (86)

<sup>43</sup> Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes

### 5.3.3. Nanoparticule et microparticules

#### 5.3.3.1. Microparticule à base de polymère

Les microparticules ont des tailles variant de 1 à 100  $\mu\text{m}$  de diamètres, quant aux nanoparticules leurs tailles varient de 10 à 100 nm.

Ce sont des particules composées de polymères biodégradables et biocompatibles capables d'intégrer différents types d'antigènes. Un de leur grand avantage est la capacité de contrôler la cinétique de libération de l'antigène en variant la concentration relative de leurs composants. Les antigènes peuvent être adsorbés en surface de microparticules à base de PLGA<sup>44</sup>, ce qui permet de favoriser la présentation aux CPA et ainsi améliorer la réponse immunitaire.

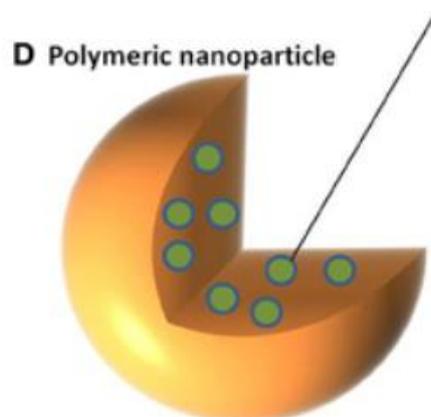


Figure 19 : Structure d'une microparticule à base de Polymère (92)

Ils ont malheureusement certains désavantages comme la dégradation du polymère, ce qui va entraîner une libération précoce de l'antigène.

Afin d'empêcher la dégradation du polymère dans le temps, une solution envisagée est la transformation du vaccin en poudre sèche par lyophilisation par exemple, ce qui augmenterait considérablement la stabilité. Cette meilleure stabilité permettrait le stockage en masse de vaccin pour faire face rapidement à l'émergence d'une maladie infectieuse.

Une autre solution afin d'éviter le problème d'instabilité et de dégradation du polymère est l'adsorption en surface du PLGA. Cette formulation offre une manière alternative et nouvelle de délivrer des antigènes dans une formulation vaccinale notamment par les muqueuses.

---

<sup>44</sup> poly(lactide-co-glycolide)

La stérilisation étant aussi un autre un problème, il a donc été suggéré de produire les microparticules dans un processus aseptique, ce qui est techniquement envisageable mais qui augmenterait le coût de production d'un potentiel vaccin.(87) (88)

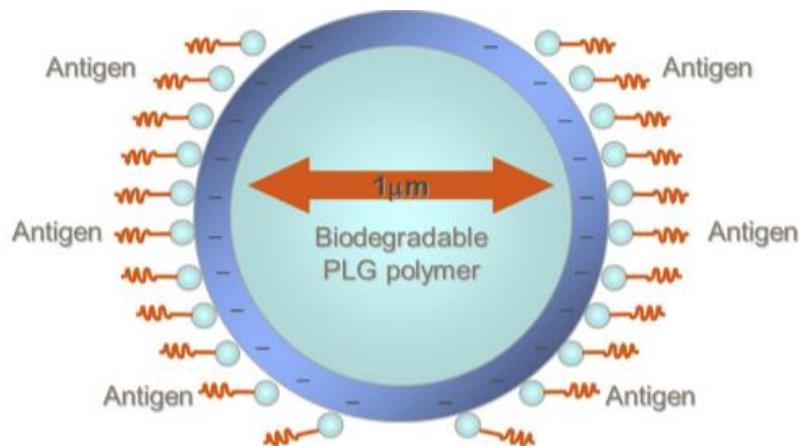


Figure 20 : Antigène en surface de la microparticule biodégradable. (88)

Malgré ces désavantages, la recherche avance, une possibilité envisagée pourrait venir d'un parasite le *Schistosoma haematobium*. En effet, lorsque l'on charge des microparticules de PGLA avec une protéine enzymatique dérivée de ce parasite, ( le P28GST<sup>45</sup>) on observe chez la souris non seulement une immunité contre ce parasite mais aussi un effet immunomodulateur dans les maladies inflammatoires notamment la colite intestinale.(89)

C'est pourquoi, ce type de microparticules offre un potentiel intéressant dans le traitement préventif de certaines maladies inflammatoires du système digestif.

---

<sup>45</sup> glutathion S-transférase est une protéine du Schistosome possédant un effet immunomodulateur

### 5.3.3.2. Nano-perle

Les nano-perles sont des nanoparticules inertes solides avec un antigène adsorbé en surface afin de stimuler une réponse immunitaire.

La taille optimale étant comprise entre 1  $\mu\text{m}$  et  $< 0.5 \mu\text{m}$ . Elles ont démontré leur efficacité afin de provoquer une réponse immunitaire humorale et cellulaire chez l'animal. La puissance inhabituelle de cette nouvelle approche de nano-vaccin a été démontrée par la capacité des billes conjuguées à l'antigène à protéger contre les tumeurs dans un modèle de provocation tumorale et également à éliminer les grandes masses tumorales établies dans les 2 semaines après une seule injection.(90)

Actuellement, les adjuvants à base de nano-perle sont donc potentiellement intéressants en tant qu'adjuvants dans les vaccins à destination des animaux. Malheureusement il n'y a pas d'études cliniques en cours chez l'homme.(91) (92)

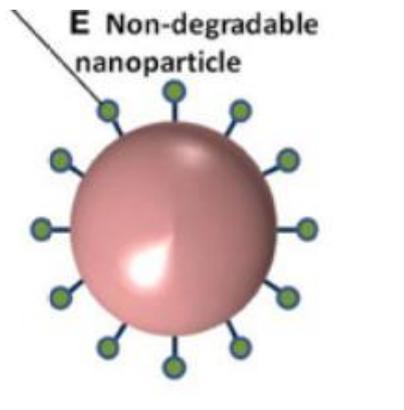


Figure 21 : La nano-perle ( Nano-bead) (92)

### 5.3.4. Les ISCOMs

Les ISCOMs pour ImmnoStimulatingCOMplexe sont des structures de 35 à 40 nm de diamètre, elles sont composées de saponines, de cholestérol et de phosphatidylcholine maintenus ensemble par interactions hydrophobes afin d'obtenir une structure en forme de cage.

Les saponines et le cholestérol forme un anneau d'environ 12 nm tandis que la phosphatidylcholine permet l'intégration de l'antigène.

Ce type de structure permet un bon ciblage des CPA et une réponse immunitaire combinée Th1/Th2. Elles ont aussi l'avantage d'être administrable par voie nasale ou orale afin de stimuler la production IgA.

De nombreuses études cliniques sont en cours afin de tester l'efficacité des ISCOMs comme adjuvant dans certains vaccins contre la dengue, l'hépatite C, le HIV etc...

À ce jour, toutes les études cliniques sur les animaux et les humains indiquent que les vaccins ISCOMATRIX sont sûrs et bien tolérés chez l'homme sans événements indésirables graves liés au vaccin ni anomalies de laboratoire cliniquement significatives.

Ces propriétés, associées à un profil de sécurité acceptable et à un processus de fabrication à grande échelle bien contrôlé, soutiennent l'utilisation de l'adjuvant ISCOMATRIX pour le développement de vaccins humains thérapeutiques et prophylactiques contre les agents pathogènes intra ou extracellulaires.

Il est également possible de combiner l'adjuvant ISCOMATRIX avec d'autres systèmes adjuvants ce qui devrait améliorer encore l'ampleur des réponses immunitaires générées, en particulier dans les contextes les plus difficiles tels que la thérapie des cancers.(93)



Figure 22 : Structure d'un ISCOMs (92)

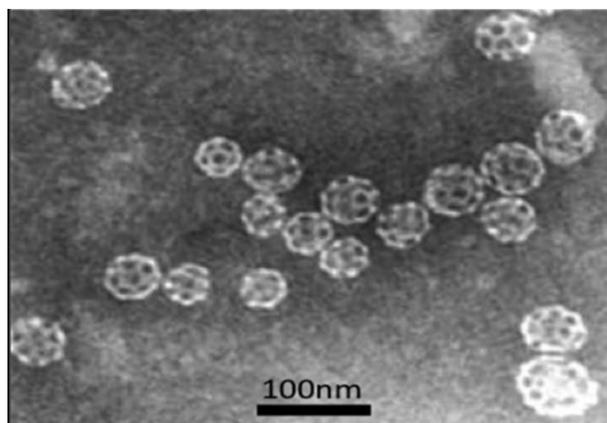


Figure 23 : Micrographie électronique à couche mince d'adjuvant ISCOMATRIX.(93)

## 5.4. Adjuvant composé

Le plus souvent, les combinaisons d'adjuvants associent une molécule immunostimulante à un adjuvant particulaire afin d'obtenir une stimulation de la réponse immunitaire la plus complète possible c'est-à-dire humorale et cellulaire. Chaque association possède une dénomination et des propriétés particulières.

### 5.4.1. Les molécules immunostimulantes.

Les molécules immunostimulantes ont pour objectif de stimuler le système immunitaire par le recrutement de cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou T et par le biais du ciblage des CPA afin d'induire leur maturation. Elles ont donc un intérêt en tant qu'adjuvant.

Ces molécules ont des origines diverses et sont divisées en plusieurs groupes. On retrouve les oligodésoxynucléotides Cpg, les saponines, les cytokines, les imidazquinolones, le chitosan ainsi que les molécules dérivées de bactéries entières ou de paroi bactérienne.

Il existe plusieurs combinaisons envisageables. Cette combinaison doit prendre en compte les priorités physico-chimiques des adjuvants et des antigènes choisis ainsi que le type de réponse immunitaire envisagé. Les adjuvants composés ont pour objectif d'obtenir un effet supérieur ou égal à l'addition des adjuvants pris séparément.

## 5.4.2. Exemples d'associations

### 5.4.2.1. AS04

L'AS04 est un vaccin à base de sel d'aluminium et de MPL. Le MPL est une endotoxine présente sur la face externe de la membrane des bactéries Gram, elle permet d'améliorer la maturation des CPA mais aussi d'induire une réponse immunitaire cytotoxique Th1. Présente en association avec l'aluminium, elle va permettre d'induire une réponse immunitaire plus forte et complète.

Actuellement, l'AS04 est commercialisé dans le vaccin contre l'hépatite B spécifiquement chez les patients en insuffisance rénale Fendrix® ainsi que dans le cadre de la vaccination anti HPV dans le vaccin Cervarix®.(94)

### 5.4.2.2. AS02 et AS01

Des vaccins sont en cours de développement en utilisant une molécule immunostimulante telle que la saponine extraite de l'écorce d'un arbre originaire d'Amérique du sud *Le quillana saponaria*. La molécule extraite après purification par chromatographie inversée telle que le QS21 a la capacité d'induire de forte réponse immunitaire notamment par sa capacité d'opsonisation des agents infectieux accrue. Ainsi, on retrouve deux vaccins en développement contre le paludisme AS01 et l'AS02, tous les deux composés de MPL et de QS21 mais sous deux formes différentes. L'AS01 en liposome et l'AS02 en émulsion huile dans eau. Des essais cliniques en phase 3 se sont révélés positifs contre Herpes zoster avec l'AS01.

Le vaccin Mosquirix® contenant l'AS01 a été approuvé en 2015 par l'EMA contre le paludisme et l'hépatite B. Son efficacité est modérée mais il représente le premier vaccin contre le paludisme, il est donc selon l'OMS d'un intérêt pharmaceutique majeur.(95)

### 5.4.2.3. AS15

Une autre association plus complexe est en cours d'essais cliniques, il s'agit de l'AS15. En effet, l'association MPL, QS21 et CpG 7909 sous forme de liposome induisent une forte réponse immunitaire avec une production massive d'anticorps. Le CpG est une séquence nucléotidique contenue dans le génome des procaryotes. Une fois reconnue par le système immunitaire, celui-ci oriente sa réponse de façon spécifique de type Th1.

Actuellement, de nombreuses investigations sont en cours afin de tester l'efficacité de cet adjuvant dans certains type de cancer comme le cancer de la vessie non musculo invasif, le mélanome ou encore le cancer du sein.(96)

## IV. Conclusion

À travers l'histoire, la vaccination a toujours été source de nombreuses polémiques. Des premières réticences de l'époque antique en passant par les premiers débats populaires au début du 19<sup>ème</sup> siècle jusqu'à l'émergence des réseaux sociaux et des associations antivax. L'idée de s'injecter une substance exogène à un individu sain a toujours été une source anxiogène pour une partie non négligeable de la population.

Les nombreux scandales sanitaires passés et récents ainsi que la multitude d'information dit "fake news" ont consolidé la dégradation de la confiance envers le vaccin notamment dans un des pays pionniers de la vaccination, la France. À tel point que même face à la nouvelle menace que représente la pandémie actuelle, 1 français sur 4 ne serait pas prêt à se faire vacciner contre la Covid-19.

Face à la montée croissante de la méfiance, l'information semble être un point essentiel. Cela s'est avéré vrai dans le cadre de la polémique envers les adjuvants aluminiques. Bien que la présence d'adjuvants dans les vaccins semble incontournable, l'aluminium en tant qu'adjuvant est source de vive polémique spécialement en France. Les nombreuses études scientifiques n'ont actuellement pas démontré un lien entre MFM et les maladies associées telles que la fatigue chronique, les myalgies et les troubles cognitifs.

L'efficacité et la bonne tolérance de l'aluminium ainsi que le manque de concurrence ont permis à celui-ci d'être le seul adjuvant accepté dans les vaccins jusqu'à la fin des années 90. Il est certain, que l'amélioration des exigences sanitaires et réglementaire ont évincé de nombreux autres candidats ces dernières années.

Avec l'apparition de nouveaux vaccins la sécurité s'est nettement améliorée mais cette amélioration s'est associée d'une diminution considérable de l'immunogénicité.

Un adjuvant provoquant une réponse immunitaire compétente, durable ainsi qu'une bonne tolérance est donc nécessaire pour accompagner l'évolution des vaccins actuels.

Cette nécessité ajoutée à la polémique autour de l'aluminium à moindre mesure sont des moteurs pour développer de nouveaux adjuvants.

Les alternatives aux sels d'aluminium vont ainsi permettre d'ouvrir de nouvelle fenêtre thérapeutique (cancer, allergie...) mais aussi d'envisager des voies d'administration novatrice. De par la pharmacovigilance mise en place par les autorités de santé et d'autre part via la transparence absolue sur les bénéfices et les risques, ces alternatives seront des acteurs majeurs dans la lutte contre la réticence à la vaccination afin d'améliorer la couverture vaccinale.

## V. Bibliographie

1. Guérin N. Histoire de la vaccination: de l'empirisme aux vaccins recombinants. Rev Médecine Interne. 1 janv 2007;28(1):3-8.
2. La vaccination papillomavirus [Internet]. Papillomavirus.fr. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.papillomavirus.fr/la-vaccination-papillomavirus/>
3. VaccinClic - Les avantages de la vaccination en détail [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vaccin clic.com/index.php/104-la-vaccination/plus-d-informations-vaccination/122-les-avantages-de-la-vaccination-en-detail>
4. 10 faits sur la vaccination [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
5. Partie 2 : Corps humain et Santé - B. L'immunité adaptative, une immunité spécifique [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: [http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2\\_chap5\\_c02.html](http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P2/co/P2_chap5_c02.html)
6. Vaccins : les points essentiels [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels>
7. Qu'y a-t-il dans un vaccin ? - Vax Info [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vaxinfo pro.be/spip.php?article2809&lang=fr&retour=1>
8. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>
9. Vaccins inactivés ou inertes [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactives>
10. Vaccins et vaccinations [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
11. fibustier. Chapitre 6 Les excipients [Internet]. Formation présenté à; 14:53:27 UTC [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-6-l-excipients>
12. MODULE 2 – Voie d'administration - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.vaccine-safety-training.org/voie-d-administration.html>
13. Denis F, Alain S, Ploy M-C. Nouvelles voies d'administration : vaccinations par voie épidermique, intradermique, muqueuse. médecine/sciences. 1 avr 2007;23(4):379-85.

14. Vaccination obligatoire ou recommandée : comment font nos voisins européens ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccination-obligatoire-ou-recommandee-comment-font-nos-voisins-europeens\\_120155](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/vaccination-obligatoire-ou-recommandee-comment-font-nos-voisins-europeens_120155)
15. Vaccination à l'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine>
16. Réparation des dommages post-vaccinaux [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-juridiques/Responsabilite-en-cas-de-dommage/Reparation-des-dommages-post-vaccinaux>
17. 10 faits sur la vaccination [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
18. La rougeole dans le monde en 2019 [Internet]. VIDAL. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/24438/la\\_rougeole\\_dans\\_le\\_monde\\_en\\_2019/](https://www.vidal.fr/actualites/24438/la_rougeole_dans_le_monde_en_2019/)
19. Vié le Sage F, Cohen R. Prévenir les cancers : place de la vaccination Papillomavirus en population générale. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2020;107(1):10-20.
20. Fischer A. La question de la vaccination en France. Rev Francoph Lab. 1 mai 2019;2019(512):36-41.
21. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine. oct 2016;12:295-301.
22. 2018\_planche\_vaccination\_2.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/infographies/2018\\_vaccination/2018\\_planche\\_vaccination\\_2.pdf](https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/infographies/2018_vaccination/2018_planche_vaccination_2.pdf)
23. Ward JK, Peretti-Watel P, Larson HJ, Raude J, Verger P. Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. Vaccine. 18 févr 2015;33(8):1063-70.
24. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the postmodern paradigm--an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. Vaccine. 28 mai 2012;30(25):3778-89.
25. Les antivaccins contaminent les réseaux sociaux [Internet]. 2018 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/les-antivaccins-contaminent-les-reseaux-sociaux/>
26. Larson HJ. The biggest pandemic risk? Viral misinformation. Nature. 2018;562(7727):309.

27. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet Lond Engl.* 28 1998;351(9103):637-41.
28. Polémique sur la vaccination DTPolio : le professeur Joyeux a-t-il raison ? [Internet]. midilibre.fr. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2015/06/01/polemique-sur-la-vaccination-dtpolio-le-professeur-henri-joyeux-a-t-il-raison,1169156.php>
29. Vente de traitements « alternatifs », de livres, de DVD... Le business de l'antivaccination. *Le Monde.fr* [Internet]. 29 mars 2019 [cité 24 avr 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/pixels/article/2019/03/29/le-business-de-l-antivaccination\\_5443201\\_4408996.html](https://www.lemonde.fr/pixels/article/2019/03/29/le-business-de-l-antivaccination_5443201_4408996.html)
30. Tiens, Trump a changé d'avis sur la vaccination des enfants [Internet]. *L'Obs.* [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/sante/20190426.OBS12168/tiens-trump-a-change-d-avis-sur-la-vaccination-des-enfants.html>
31. Vers la fin de l'obligation vaccinale en Italie ? Le futur gouvernement s'y prépare [Internet]. *Le Quotidien du médecin.* [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/vers-la-fin-de-lobligation-vaccinale-en-italie-le-futur-gouvernement-sy-prepare>
32. En Italie, un revirement inattendu en faveur de la vaccination [Internet]. *Le Quotidien du médecin.* [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/en-italie-un-revirement-inattendu-en-faveur-de-la-vaccination>
33. Debarge C. En Italie, des militants anti-vaccins se lancent en politique [Internet]. *Mediapart.* [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.mediapart.fr/journal/international/040819/en-italie-des-militants-anti-vaccins-se-lancent-en-politique>
34. « Près d'un Français sur quatre ne compte pas se faire vacciner contre le Covid-19 » [Internet]. *CNRS Le journal.* [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/billets/pres-dun-francais-sur-quatre-ne-compte-pas-se-faire-vacciner-contre-le-covid-19>
35. Les 10 plus grandes menaces pour la santé de l'humanité en 2019 [Internet]. *Sciences et Avenir.* [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/hesitation-vaccinale-une-des-10-menaces-sur-la-sante\\_130973](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/hesitation-vaccinale-une-des-10-menaces-sur-la-sante_130973)
36. Concertation citoyenne [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination/Concertation-citoyenne>
37. Accueil PRO [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/>

38. Obligation vaccinale : après un an, premier bilan positif [Internet]. 2019 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/11-vaccins-obligatoires-un-an-apres-premier-bilan-positif/>
39. Autisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
40. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med.* 7 nov 2002;347(19):1477-82.
41. Pietrantoni CD, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2020];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004407.pub4/full?highlightAbstract=vaccin%7Cautism>
42. Vaccination contre l'hépatite B — Communiqué de presse de l'Afssaps du 14 février 2002 | Droit-medical.com [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <http://droit-medical.com/textes/textes-divers/22862-vaccination-contre-hepatite-b-afssaps-14-fevrier-2002>
43. Shaw FE, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol.* févr 1988;127(2):337-52.
44. Favereau E. L'arrêt équivoque du vaccin de l'hépatite B. En suspendant la vaccination en 6e, Kouchner relance les suspicions. [Internet]. Libération.fr. 1998 [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.liberation.fr/societe/1998/10/02/l-arret-equivoque-du-vaccin-de-l-hepatite-b-en-suspendant-la-vaccination-en-6e-kouchner-relance-les-s\\_249755](https://www.liberation.fr/societe/1998/10/02/l-arret-equivoque-du-vaccin-de-l-hepatite-b-en-suspendant-la-vaccination-en-6e-kouchner-relance-les-s_249755)
45. Perault-Pochat - 2011 - M. SAILLER M.SAVIUC Mme SGRO M. TESTE.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf)
46. Vaccin hépatite B : 2,4 millions d'indemnité pour une sclérose en plaque [Internet]. [www.pourquoidocteur.fr](http://www.pourquoidocteur.fr). [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/7543-Vaccin-hepatite-B-2-4-millions-d-indemnite-pour-une-sclerose-en-plaque>
47. Avis du Groupe Scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments du 22 mai 2008 relatif à une demande de la Commission européenne sur la sécurité sanitaire de l'aluminium provenant de la consommation alimentaire (Questions n° EFSA-Q-2006-168 et EFSA-Q-2008-254). *EFSA J.* 15 juill 2008;754:1-34.

48. Exposition à l'aluminium par l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-l%E2%80%99aluminium-par-l%E2%80%99alimentation>
49. LEEM\_Le point sur l'aluminium et les vaccins.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/LEEM\\_Le%20point%20sur%20l'aluminium%20et%20les%20vaccins.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/LEEM_Le%20point%20sur%20l'aluminium%20et%20les%20vaccins.pdf)
50. Flaten TP, Alfrey AC, Birchall JD, Savory J, Yokel RA. Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology. *J Toxicol Environ Health*. 30 août 1996;48(6):527-41.
51. EAUX-Sy-Aluminium.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Sy-Aluminium.pdf>
52. Safety of aluminium from dietary intake[1] - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) [Internet]. European Food Safety Authority. 2008 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/754>
53. Kool M, Pétrilli V, Smedt TD, Rolaz A, Hammad H, Nimwegen M van, et al. Cutting Edge: Alum Adjuvant Stimulates Inflammatory Dendritic Cells through Activation of the NALP3 Inflammasome. *J Immunol*. 15 sept 2008;181(6):3755-9.
54. Rapport\_Adjuvants\_aluminiques\_VF\_CORR\_5.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_Adjuvants\\_aluminiques\\_VF\\_CORR\\_5.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf)
55. Mrak RE. Muscle granulomas following intramuscular injection. *Muscle Nerve*. 1982;5(8):637-9.
56. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet Lond Engl*. 1 août 1998;352(9125):347-52.
57. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 1 sept 2001;124(9):1821-31.
58. wer7441.pdf [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/wer7441.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer7441.pdf?ua=1)
59. Authier F-J, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):569-70.

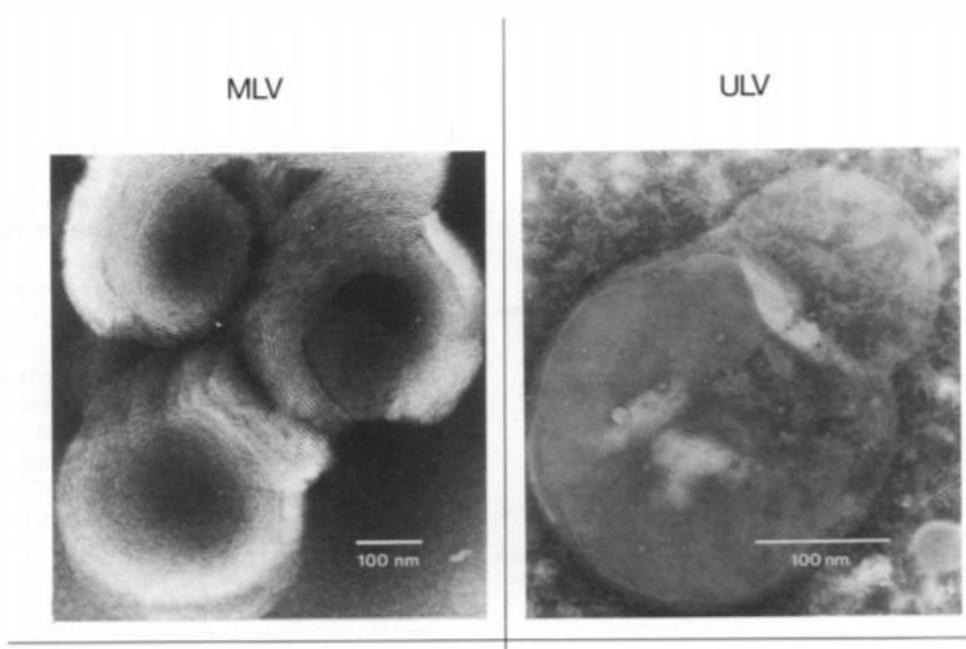
60. Khan Z, Combadière C, Authier F-J, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med.* 4 avr 2013;11(1):99.
61. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. « ASIA » - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* févr 2011;36(1):4-8.
62. Mrak RE. Muscle granulomas following intramuscular injection. *Muscle Nerve.* 1982;5(8):637-9.
63. OMS | Questions/réponses : les MFM et les résultats d'une nouvelle étude (Mai/04) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/aluminium/questions/fr/wer7441.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/aluminium/questions/fr/wer7441.pdf) [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7441.pdf>
64. Couette M, Boisse M-F, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem.* 1 nov 2009;103(11):1571-8.
65. Authier F-J, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron M-F, et al. AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord NMD.* mai 2006;16(5):347-52.
66. Hawkes D, Benhamu J. Questions about methodological and ethical quality of a vaccine adjuvant critical paper. *Toxicology.* 15 2017;389:53-4.
67. HCSP. Aluminium et vaccins [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
68. Bégué et al. - 2012 - Les adjuvants vaccinaux quelle actualité en 2012.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>
69. O'Hagan DT, De Gregorio E. The path to a successful vaccine adjuvant--'the long and winding road'. *Drug Discov Today.* juin 2009;14(11-12):541-51.
70. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2019;2019(512):42-51.
71. Lindblad EB. Aluminium adjuvants—in retrospect and prospect. *Vaccine.* 22(27-28):3658-68.
72. Didierlaurent\_Paris\_171012\_final.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Didierlaurent\\_Paris\\_171012\\_final.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Didierlaurent_Paris_171012_final.pdf)

74. Relyveld EH, Hénocq E, Raynaud M. Etude de la vaccination antidiphthérique de sujets allergiques, avec une anatoxine pure adsorbée sur phosphate de calcium. *Bull World Health Organ.* 1964;30(3):321-5.
75. Aggerbeck H, Heron I. Adjuvanticity of aluminium hydroxide and calcium phosphate in diphtheria-tetanus vaccines--I. *Vaccine.* oct 1995;13(14):1360-5.
76. Masson J-D, Thibaudon M, Bélec L, Crépeaux G. Le phosphate de calcium : un substitut aux adjuvants aluminiques ? 2016;20.
77. He Q, Mitchell AR, Johnson SL, Wagner-Bartak C, Morcol T, Bell SJ. Calcium phosphate nanoparticle adjuvant. *Clin Diagn Lab Immunol.* nov 2000;7(6):899-903.
78. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? *Bull Académie Natl Médecine.* juin 2012;196(6):1177-81.
79. Lindblad EB. Freund's Adjuvants. In: O'Hagan DT, éditeur. *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Springer New York; 2000 [cité 1 mai 2020]. p. 49-63. (Methods in Molecular Medicine™). Disponible sur: <https://doi.org/10.1385/1-59259-083-7:49>
80. Aucouturier J, Ascarateil S, Dupuis L. The use of oil adjuvants in therapeutic vaccines. *Vaccine.* 12 avr 2006;24 Suppl 2:S2-44-5.
81. The Revival of Vaccines in Lung Cancer [Internet]. *targetedonc.* [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/view/the-revival-of-vaccines-in-lung-cancer>
82. Kommareddy S, Singh M, O'Hagan DT. Chapter 13 - MF59: A Safe and Potent Adjuvant for Human Use. In: Schijns VEJC, O'Hagan DT, éditeurs. *Immunopotentiators in Modern Vaccines (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 25 mai 2020]. p. 249-63. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804019500013X>
83. Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL, Steinman L. The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. 2016;18:5.
84. Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F. Vaccine adjuvants. *Perspect Vaccinol.* 1 août 2011;1:89–113.
85. Tandrup Schmidt S, Foged C, Smith Korsholm K, Rades T, Christensen D. Liposome-Based Adjuvants for Subunit Vaccines: Formulation Strategies for Subunit Antigens and Immunostimulators. *Pharmaceutics* [Internet]. 10 mars 2016 [cité 26 mai 2020];8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810083/>
86. Singh N, Gautam S, Kumari N, Kaur R, Kaur M. Virosomes as Novel drug delivery System: An Overview. 1 sept 2017;5.
87. Lambricht L, Peres C, Florindo H, Prémat V, Vandermeulen G. Chapter Ten - Polymer-Based Nanoparticles as Modern Vaccine Delivery Systems. In:

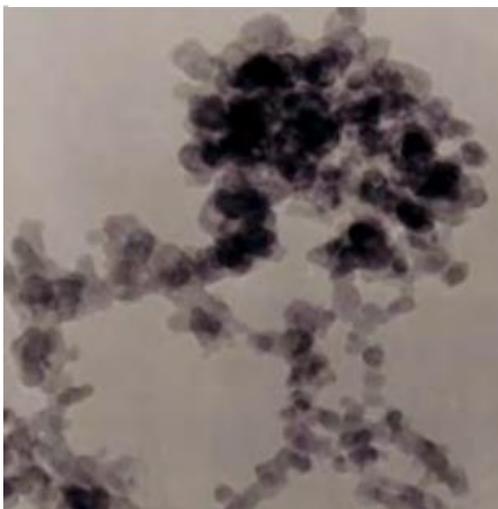
- Skwarczynski M, Toth I, éditeurs. *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development* [Internet]. William Andrew Publishing; 2017 [cité 31 mai 2020]. p. 185-203. (Micro and Nano Technologies). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323399814000105>
88. Malyala P, O'Hagan DT. Polymeric Particles as Vaccine Delivery Systems. In: *Immunopotentiators in Modern Vaccines: Second Edition*. 2017. p. 231-48.
  89. Thi THH, Priemel PA, Karrout Y, Driss V, Delbeke M, Dendooven A, et al. Preparation and investigation of P28GST-loaded PLGA microparticles for immunomodulation of experimental colitis. *Int J Pharm*. 25 nov 2017;533(1):26-33.
  90. Fifis T, Gamvrellis A, Crimeen-Irwin B, Pietersz GA, Li J, Mottram PL, et al. Size-dependent immunogenicity: therapeutic and protective properties of nano-vaccines against tumors. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 sept 2004;173(5):3148-54.
  91. Scheerlinck J-PY, Gloster S, Gamvrellis A, Mottram PL, Plebanski M. Systemic immune responses in sheep, induced by a novel nano-bead adjuvant. *Vaccine*. 20 févr 2006;24(8):1124-31.
  92. Gregory AE, Williamson D, Titball R. Vaccine delivery using nanoparticles. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2013 [cité 26 mai 2020];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2013.00013/full>
  93. Morelli AB, Maraskovsky E. Chapter 16 - ISCOMATRIX Adjuvant in the Development of Prophylactic and Therapeutic Vaccines. In: Schijns VEJC, O'Hagan DT, éditeurs. *Immunopotentiators in Modern Vaccines (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 28 mai 2020]. p. 311-32. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040195000165>
  94. Garçon N, Tavares Da Silva F. Chapter 15 - Development and Evaluation of AS04, a Novel and Improved Adjuvant System Containing 3-O-Desacyl-4'-Monophosphoryl Lipid A and Aluminum Salt. In: Schijns VEJC, O'Hagan DT, éditeurs. *Immunopotentiators in Modern Vaccines (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 29 mai 2020]. p. 287-309. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040195000153>
  95. Didierlaurent AM, Berger A, Heineman TC, Henderickx V, Tavares Da Silva F, Vekemans J, et al. Chapter 14 - The Development of the Adjuvant System AS01: A Combination of Two Immunostimulants MPL and QS-21 in Liposomes. In: Schijns VEJC, O'Hagan DT, éditeurs. *Immunopotentiators in Modern Vaccines (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 29 mai 2020]. p. 265-85. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040195000141>
  96. NCI Thesaurus [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=20.08e&ns=ncit&code=C48421&key=1828947576&b=1&n=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=20.08e&ns=ncit&code=C48421&key=1828947576&b=1&n=null)

## VI. Annexes

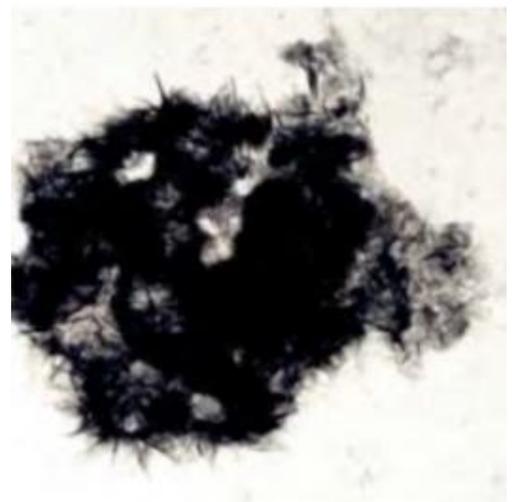
*Annexes 1 : Liposome multicouches et liposome simple couche*



*Annexes 3 : phosphate d'aluminium par microscopie électronique à transmission*



*Annexes 2 : Hydroxyde d'aluminium par microscopie électronique à transmission*



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** Oral

**Prénom :** Roman

**Titre de la thèse :** La réticence à la vaccination : Technologies innovantes comme alternatives à l'utilisation des sels d'aluminium.

**Mots-clés :** vaccination, réticence, controverse, vaccin, adjuvant, sel d'aluminium, adjuvant aluminiques, l'alun, adjuvant vésiculaire

**Résumé :**

La réticence à la vaccination a toujours existé, depuis l'Antiquité jusqu'à aujourd'hui. En France, un quart de la population exprime des doutes face à certains vaccins. Ces doutes sont principalement alimentés par de nombreuses polémiques dont une spécifiquement Française, la présence des sels d'aluminiums et la myofasciite à macrophage. S'il n'y a aucun doute sur le lien entre injection d'alun présent dans le vaccin et le tatouage laissé par l'injection, aucun lien n'a été démontré entre myofasciite à macrophage et les maladies qui lui sont imputées comme la fatigue chronique, les myalgies et les troubles cognitifs.

Les sels d'aluminium sont utilisés depuis plus de 80 ans, et ils étaient jusqu'à la fin des années 90 les seuls adjuvants autorisés dans les vaccins. L'alun provoquant une réponse immunitaire efficace ainsi qu'une bonne tolérance.

Néanmoins, les nouvelles exigences réglementaires et sanitaires émises par les autorités de santé ainsi que l'amélioration considérable de la sécurité des vaccins ces 40 dernières années annoncent un changement. En effet, les nouvelles technologies vont dans un avenir proche permettent de conserver la sécurité tout en assurant une réponse immunitaire puissante.

**Membres du jury :**

**Président :** Dr. Karrout Youness, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr. Karrout Youness, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Dr. Carnoy Christophe, Maître de conférences en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membre extérieur :** M. Thorel Alexis, Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint à la Pharmacie de la mairie à Fruges.