

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Vaccins : de la pharmacovigilance à
la vaccinovigilance, comment la
sécurité vaccinale s'organise-t-elle ?**

Étude des particularités en contexte épidémique,
cas de la vaccination anti-Ebola en République
Démocratique du Congo

LE MAGUET Arnaud

Né le 12 décembre 1989 à LAVAL (53)

Sous la direction du Pr APAIRE-MARCHAIS Véronique

Membres du jury

Pr EVEILLARD Matthieu | Président

Pr APAIRE-MARCHAIS Véronique | Directeur

Dr LAGARCE Laurence | Membre

Dr VANDAMME Yves-Marie | Membre

Soutenue publiquement le :
18 juin 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je soussigné LE MAGUET Arnaud,
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris
l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude
caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé le **10 février 2024**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GÉRIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NÉPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
BIÈRE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GÉNÉTIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCÉROLOGIE ; RADIOTHÉRAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE/PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PÉDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIÈRE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIÈNE HOSPITALIÈRE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine

HENNI Samir	MÉDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIÈNE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	RÉANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIÈNE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VÉNÉROLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	RÉANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GÉNÉRALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PÉDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GÉNÉTIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HÉMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HÉMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PÉDIATRIE	Médecine

VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCÉROLOGIE ; RADIOTHÉRAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GÉNÉTIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTÉRIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GÉNÉRALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GÉNÉRALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINÉTIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GÉNÉRALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE	Médecine

PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIÈRES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALÉNIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PRÉPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTÉROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MÉDECINE INTENSIVE-RÉANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCÉROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NÉPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ÉCONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Madame Véronique APAIRE-MARCHAIS, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour vos conseils toujours pertinents et votre très grande disponibilité. Merci pour vos enseignements.

À Monsieur Matthieu EVEILLARD, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ce travail. Merci pour vos enseignements.

À Madame Laurence LAGARCE, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de votre disponibilité. Merci d'avoir contribué à développer mon intérêt pour la pharmacovigilance.

À Monsieur Yves-Marie VANDAMME, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de votre disponibilité.

À celles et ceux qui à la Faculté, à l'hôpital ou dans l'industrie ont contribué à ma formation, m'ont transmis leurs savoirs et leurs passions, m'aidant à devenir le professionnel de santé que je suis aujourd'hui.

À mes parents, mon frère, ma reconnaissance éternelle pour votre soutien indéfectible et votre présence constante tout au long de ces années.

À Mario, un immense merci pour ton soutien sans faille et tes encouragements tout au long de la rédaction de ce travail.

À Louis, Marion, Philippe, Valentin, Anne-Lise, Damien, Julien, Laurent, Léandre, Lisa, Théo, Tony, Abdou, Amélie, Anthony, Cyril, Mathieu, Maxime, Raphaël et celles et ceux que je n'ai pas pu citer, merci pour votre présence et votre humour souvent motivant lorsqu'il s'agissait d'évoquer cette thèse.

L'accomplissement de ce projet a été une entreprise de longue haleine. Dire qu'il aura rythmé de nombreux moments de vie au cours des dernières années est un euphémisme. C'est avec une grande reconnaissance que je remercie chacune et chacun d'entre vous pour votre compréhension et votre patience à toute épreuve. Chaque contribution, aussi modeste soit-elle, aura indéniablement été une pierre apportée à l'édifice de cette thèse !

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
INTRODUCTION.....	17
PARTIE I : DE LA PHARMACOVIGILANCE À LA VACCINOVIGILANCE	18
UNE HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE	19
1. Les origines	19
2. La pharmacovigilance moderne	22
LA PHARMACOVIGILANCE	26
1. Définitions du médicament.....	26
2. Définitions de la pharmacovigilance	27
3. Objet de la pharmacovigilance.....	28
4. Objectifs et activités de la pharmacovigilance	29
5. La pharmacovigilance française.....	30
5.1. Échelon local	31
5.2. Échelon régional	31
5.3. Échelon national	32
5.3.1. Exploitants d'autorisations de mise sur le marché	32
5.3.2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	32
6. Échelon international.....	34
6.1. La pharmacovigilance européenne.....	34
6.1.1. Agence européenne des médicaments	35
6.1.2. Comité des médicaments à usage humain	36
6.1.3. Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain	37
6.1.4. Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance	37
6.1.5. EudraVigilance	38
6.2. Les systèmes de surveillance internationaux.....	40
6.2.1. Organisation mondiale de la santé/Uppsala Monitoring Centre	40
6.2.2. Autres systèmes.....	42
PARTIE II : VACCINOVIGILANCE	43
ASPECTS GÉNÉRAUX DE VACCINOLOGIE	44
1. Historique.....	45
2. La vaccination	46
2.1. Définition.....	46
2.2. Principes d'immunologie.....	47
2.2.1. Système immunitaire	47
2.2.2. Immunités active et passive	49
2.2.3. Immunités innée et adaptative.....	49
2.2.4. Immunité collective	58
2.3. Base immunologique de la vaccination	62
2.4. Les maladies évitables par la vaccination.....	63
3. Les vaccins	66
3.1. Définitions	66
3.2. Composition	66

3.2.1. Antigène (ou immunogène)	66
3.2.2. Excipients	67
3.3. Types de vaccins.....	69
3.3.1. Plateformes vaccinales conventionnelles	69
3.3.2. Plateformes vaccinales de nouvelle/prochaine génération	74
4. Mise au point des vaccins	84
4.1. Développement	84
4.1.1. Recherche fondamentale.....	85
4.1.2. Autorisation de mise sur le marché	92
4.1.3. Commercialisation	93
4.2. Production	95
4.2.1. Phase de fabrication biologique et biochimique.....	95
4.2.2. Phase de mise en forme pharmaceutique	96
VACCINOVIIGILANCE.....	97
1. Particularité des vaccins en pharmacovigilance.....	98
2. Objectifs et activités de la vaccinovigilance.....	100
3. Vaccinovigilance opérationnelle	102
3.1. Manifestations postvaccinales indésirables.....	102
3.1.1. Catégories de MAPI.....	103
3.1.2. Critères de gravité et fréquence des MAPI	105
3.1.3. Actions consécutives à une MAPI	108
3.2. Rapport de sécurité de cas individuel (ICSR).....	108
3.3. Surveillance des MAPI	109
3.3.1. Surveillance clinique	109
3.3.2. Surveillance postcommercialisation	110
3.4. Évaluation des cas de MAPI	118
3.4.1. Évaluation de l'imputabilité.....	118
3.4.2. Méthode d'évaluation de l'imputabilité de l'OMS	119
3.5. Gestion du signal de MAPI	122
3.5.1. Détection du signal	123
3.5.2. Validation/Priorisation du signal	124
3.5.3. Évaluation du signal.....	125
3.6. Prise de décision	127
3.7. Profils de risque.....	128
3.7.1. Généralités	128
3.7.2. Vaccins vivants atténués.....	128
3.7.3. Vaccins inactivés, sous-unitaires et anatoxines.....	129
3.7.4. Vaccins à ADN	129
3.7.5. Vaccins à ARN.....	130
3.7.6. Vaccins combinés	130
3.7.7. Excipients	130
VACCINOVIIGILANCE EN CONTEXTE ÉPIDÉMIQUE, CAS DE L'EBOLA	133
1. Ebola	134
1.1. Ebolavirus.....	134
1.1.1. Taxonomie	134
1.1.2. Écologie virale	135
1.1.3. Morphologie	136

1.1.4. Génome	137
1.1.5. Virions	137
1.1.6. Réplication virale	140
1.2. Maladie à virus Ebola (MVE)	145
1.2.1. Étiologie	145
1.2.2. Transmission	146
1.2.3. Physiopathologie	148
1.2.4. Sémiologie	149
1.2.5. Diagnostic biologique	152
1.2.6. Prise en charge thérapeutique et mesures de contrôle	152
2. Flambée épidémique de MVE de 2018 à 2020 en RDC	154
2.1. Contexte	154
2.2. Définition de cas	156
2.3. Réponse sanitaire	156
2.3.1. Place de la vaccination dans la stratégie de réponse sanitaire	157
2.3.2. rVSVΔG-ZEBOV-GP (Ervebo)	162
2.3.3. Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (Zabdeno/Mvabea)	169
3. Stratégie vaccinale anti-Ebola et défis d'avenir	177
3.1. Stratégie vaccinale	177
3.2. Défis futurs	178
4. Vaccinovigilance en contexte épidémique : maintenir la sécurité et contribuer à la préparation de la réponse	179
4.1. Maintenir la sécurité vaccinale	179
4.2. Contribuer à la préparation de la réponse sanitaire	180
4.2.1. Accélération du développement clinique	182
4.2.2. Accélération de la production	184
4.2.3. Communication et maintien de la confiance	185
4.3. Nécessité d'une évolution réglementaire	186
4.3.1. Essais cliniques	186
4.3.2. Production et étiquetage (<i>labelling</i>)	187
4.3.3. Accès précoce et autorisation de mise sur le marché	187
4.3.4. Leadeurship	190
CONCLUSION	191
BIBLIOGRAPHIE	193
TABLE DES FIGURES	212
TABLE DES TABLEAUX	214
TABLE DES ÉQUATIONS	214
ANNEXES	215
Annexe 1 – Répartition géographique des CRPV français et territoires d'interventions ..	215
Annexe 2 – Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 du CSP (Cerfa n°10011*03)	216
Annexe 3 – Liste de contrôle de la méthode d'évaluation du lien de causalité pour les MAPI de l'OMS (2 ^e édition, version actualisée 2019)	217
Annexe 4 – Historique des épidémies de maladie à virus Ebola en Afrique	219

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'accès compassionnel (en Europe)
AAP	Autorisation d'accès précoce (en Europe)
Ac	Anticorps
ADE	Angl. <i>Antibody-Dependent Enhancement</i> [Facilitation de l'infection par des anticorps]
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADR	Angl. <i>Adverse Drug Reaction</i> (voir EIM)
AE	Angl. <i>Adverse Event</i> (voir EI)
AEFI	Angl. <i>Adverse Event Following Immunization</i> (voir MAPI)
AESI	Angl. <i>Adverse Event of Special Interest</i> (voir EIIP)
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (act. ANSM)
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de régulation
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APC	Angl. <i>Antigen Presenting Cell</i> (voir CPA)
aRMM	Angl. <i>Additional Risk Minimisation Measures</i> (voir MARR)
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASGR1	Angl. <i>Asialoglycoprotein receptor 1</i> [Récepteur 1 de l'asialoglycoprotéine]
ASPC	Agence de santé publique du Canada
ATC	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
AVAREF	Forum africain de réglementation des vaccins
BARDA	Angl. <i>Biomedical Advanced Research and Development Authority</i>
BCDSP	Angl. <i>Boston Collaborative Drug Surveillance Program</i>
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BDBV	<i>Ebolavirus Bundibugyo</i>
BLA	Angl. <i>Biologics License Application</i> [Demande d'autorisation d'un produit biologique]
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance (en France)
BOMV	<i>Ebolavirus Bombali</i>
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance (en France)
BSL	Angl. <i>Biosecurity Level</i> [Niveau de biosécurité]
CAP	Angl. <i>Centralised Authorisation Procedure</i> [Procédure d'autorisation centralisée, en Europe]
CAPTIV	Centres antipoison et de toxicovigilance
CD	Cellules dendritiques
CDC	Angl. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> [Centre pour le contrôle et la prévention des maladies, aux États-Unis]
CE	Communauté européenne
CEE	Communauté économique européenne (act. CE)
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance

CFR	Angl. <i>Code of Federal Regulations</i> [Code des règlements fédéraux, aux États-Unis]
CHMP	Angl. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> [Comité des médicaments à usage humain]
CIOMS	Angl. <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> [Conseil des organisations internationales des sciences médicales]
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMDh	Angl. <i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures</i> [Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain]
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalo virus
COVID	Angl. <i>Coronavirus Disease</i> [Maladie à coronavirus]
CPA	Cellule présentatrice d'antigène [APC]
CPC	Cadre de prescription compassionnelle (en Europe)
CPP	Comité de protection des personnes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DAMP	Angl. <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i> [Motif moléculaire associé aux dommages]
DCI	Dénomination commune internationale
DCP	Angl. <i>Decentralised Authorisation Procedure</i> [Procédure d'autorisation décentralisée, en Europe]
DHPC	Angl. <i>Direct Healthcare Professional Communication</i> [Communication directe aux professionnels de santé]
DME	Angl. <i>Designated Medical Events</i> [Événements médicaux désignés]
DSRU	Angl. <i>Drug Safety Research Unit</i>
EBOV	<i>Ebolavirus Zaïre</i> (synonyme ZEBOV)
ECBS	Angl. <i>Expert Committee on Biological Standardization</i> [Comité d'experts de l'OMS sur la normalisation biologique]
EDTA	Éthylène-diamine-tétra-acétate
EI	Événement indésirable [AE]
EIG	Événement indésirable grave [SAE]
EIGM	Événement indésirable grave médicamenteux [SAR, SADR]
EIIP	Événement indésirable d'intérêt particulier [AESI]
EIM	Effet indésirable médicamenteux [ADR]
EM	Erreur médicamenteuse [ME]
EMA	Angl. <i>European Medicines Agency</i> [Agence européenne des médicaments]
EMA	Angl. <i>European Medicines Evaluation Agency</i> (act. EMA)
eRMR	Angl. <i>Electronic Reaction Monitoring Report</i> [Rapport électronique de surveillance des réactions]
ESI	Angl. <i>Emerging Safety Issue</i> [Problème de sécurité émergent]
EU	Angl. <i>European Union</i> (voir UE)
EV	EudraVigilance ou Efficacité vaccinale
EVWEB	<i>EudraVigilance web application</i>
(US) FDA	Angl. <i>United States Food and Drug Administration</i> [Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux]
GACVS	Angl. <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i> [Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins]
GE	Angl. <i>Gene End</i> [Signal de fin de gène]
GIC	Groupe international de coordination de l'approvisionnement en vaccin
GP	Glycoprotéine

GPV	Granulome postvaccinal
GS	Angl. <i>Gene Start</i> [Signal de début de gène]
GVP	Angl. <i>Good Pharmacovigilance Practices</i> [Bonnes pratiques de pharmacovigilance]
hMGL	Angl. <i>Human macrophage galactose- and acetylgalactosamine-specific C-type lectin</i>
HPIV	Angl. <i>Human Parainfluenza Virus</i> [Virus parainfluenza humain]
HPV	Angl. <i>Human Papillomavirus</i> [Papillomavirus humain]
ICD	Angl. <i>International Classification of Diseases</i> [Classification internationale des maladies]
ICH	Angl. <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> [Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain]
ICSR	Angl. <i>Individual Case Safety Report</i> [Rapport de sécurité de cas individuel]
ICTV	Angl. <i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i> [Comité international de taxonomie des virus]
IME	Angl. <i>Important Medical Events</i> [Événements médicaux importants]
ISO	Angl. <i>International Organization for Standardization</i> [Organisation internationale de normalisation]
ISRR	Angl. <i>Immunisation Stress-Related Responses</i> [Réponse liée au stress dans le cadre de l'immunisation]
IV	Intraveineux
LB	Lymphocyte B
LSECTin	Angl. <i>Lymph node Sinusoidal Endothelial cell C-type lectin</i>
LT	Lymphocyte T
MALT	Angl. <i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i> [Tissu lymphoïde associé à la muqueuse]
MAPI	Manifestations postvaccinales indésirables [AEFI]
MARR	Mesures additionnelles de réduction des risques [aRMM]
MedDRA	Angl. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> [Dictionnaire médical pour les activités réglementaires]
MEURI	Angl. <i>Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions</i> [Utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence]
MFM	« Myofasciite à macrophage »
MHRA	Angl. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> [Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé, au Royaume-Uni]
MRP	Angl. <i>Mutual Recognition Procedure</i> [Procédure de reconnaissance mutuelle]
MRR	Mesure de réduction des risques [RMM]
MSF	Médecins sans frontières
MVA-BN	Angl. <i>Modified Vaccine Ankara-Bavarian Nordic</i>
MVE	Maladie à virus Ebola
NCT	Angl. <i>National Clinical Trial</i> [Essai clinique national, aux États-Unis]
NIAID	Angl. <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> [Institut national des allergies et des maladies infectieuses, aux États-Unis]
NIH	Angl. <i>National Institutes of Health</i> [Instituts nationaux de la santé, aux États-Unis]
NK	Angl. <i>Natural Killer</i> [Lymphocytes cytotoxiques naturels]
NOD	Angl. <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain</i>
NP	Nucléoprotéine
NPC1	Protéine Niemann-Pick de type C1

NPF	Neuropathie à petites fibres
OMS	Organisation mondiale de la Santé [WHO]
OMV	Angl. <i>Outer Membrane Vesicle</i> [Vésicule de la membrane externe]
ONG	Organisation non gouvernementale
PAHO	Angl. <i>Pan American Health Organization</i> [Organisation panaméricaine de la santé]
PAMP	Angl. <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i> [Motif moléculaire associé au pathogène]
PAS	Angl. <i>Post-Authorization Study</i> [Étude postautorisation, aux États-Unis]
PASS	Angl. <i>Post-Authorization Safety Study</i> [Étude de sécurité postautorisation, en Europe]
PBRER	Angl. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> [Rapport périodique d'évaluation du bénéfice/risque]
PEP	Prophylaxie postexposition
PER	Angl. <i>Proportional Event Ratio</i> [Rapport d'évènements proportionnel]
PGR	Plan de gestion des risques [RMP]
PHEIC	Angl. <i>Public Health Emergency of International Concern</i> (voir USPPI)
PIDM	Angl. <i>Programme for International Drug Monitoring</i> [Programme international de l'OMS pour la surveillance des médicaments]
PMDA	Angl. <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> [Agence pharmaceutique et des dispositifs médicaux, au Japon]
PPAV	Poliomyélite paralytique associée à la vaccination
(E)PPI	(Eau) Pour préparation injectable
PR	Pharmacien responsable
PRAC	Angl. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> [Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance]
PRIME	Angl. <i>Priority Medicines</i> [Procédure médicaments prioritaires, en Europe]
PRISM	Angl. <i>Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring</i> (aux États-Unis)
PRR	Angl. <i>Proportional Reporting Ratio</i> [Rapport de notification proportionnel]
PRV	Angl. <i>Priority Review Voucher</i> [Examen prioritaire, aux États-Unis]
PSMF	Angl. <i>Pharmacovigilance System Master File</i>
PSUR	Angl. <i>Periodic Safety Update Report</i> [Rapport périodique actualisé de sécurité]
QPPV	Angl. <i>Qualified Person for Pharmacovigilance</i> [Personne qualifiée en pharmacovigilance]
RABV	Angl. <i>Rabies Virus</i> [Virus de la rage]
RCA	Angl. <i>Rapid Cycle Analysis</i> [Processus d'analyse de cycle rapide]
RCP	Résumé des caractéristiques du produit [S(m)PC]
RDC	République démocratique du Congo
RE	Réticulum endoplasmique
RESTV	<i>Ebolavirus Reston</i>
RF	Angl. <i>Revolving Fund</i> [Fonds renouvelable]
RMM	Angl. <i>Risk Minimization Measures</i> (voir MMR)
RMP	Angl. <i>Risk Management Plan</i> (voir PGR)
ROR	Angl. <i>Reporting Odds Ratio</i> [Rapport des chances de notification] ou Vaccin rougeole, oreillons, rubéole
RPV	Personne de référence en matière de pharmacovigilance (en France)
RSI	Angl. <i>Reference Safety Information</i> [Documentation de référence]
RTI	Réduction du taux d'incidence
RT-PCR	Angl. <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i> [Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel]

RTU	Recommandation temporaire d'utilisation (au Canada, CPC en Europe)
SA(D)R	Angl. <i>Serious Adverse (Drug) Reaction</i> (voir EIGM)
SAE	Angl. <i>Serious Adverse Event</i> (voir EIG)
SAGE	Angl. <i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</i> [Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination de l'OMS]
SARS	Angl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> [Syndrome respiratoire aigu sévère]
SCCS	Angl. <i>Self-Controlled Case Series</i> [Séries de cas autocontrôlées]
SCRI	Angl. <i>Self-Controlled Risk Interval</i> [Intervalle de risque autocontrôlé]
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SIGN	Angl. <i>Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin</i>
SOC	Angl. <i>MedDRA System Organ Classe</i> [Classification par discipline médicale de MedDRA]
SUDV	<i>Ebolavirus Soudan</i>
SUSAR	Angl. <i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> [Réaction indésirable grave suspectée inattendue]
TACE	Angl. <i>TNF-α-converting enzyme</i> (voir TNF)
TAFV	<i>Ebolavirus forêt de Taï</i>
TAN	Tests automatisés ou semi-automatisés sur l'acide nucléique
TNF	Angl. <i>Tumor Necrosis Factor</i> [Facteur de nécrose tumorale]
UE	Union européenne [EU]
UFP	Unités formant plaque
UMC	Angl. <i>Uppsala Monitoring Centre</i>
UNESCO	Angl. <i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i> [Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture]
UNICEF	Angl. <i>United Nations International Children's Emergency Fund</i> [Fonds des Nations unies pour l'enfance]
US	Angl. <i>United States of America</i> [États-Unis d'Amérique]
USPI	Angl. <i>United States Prescribing Information</i> [Information de prescription, aux États-Unis]
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale [PHEIC]
VAERS	Angl. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> [Système de déclaration des événements indésirables liés aux vaccins, aux États-Unis]
VARNm	Vaccin ARNm
VDPV	Angl. <i>Vaccine-Derived Poliovirus</i> [Poliovirus dérivé du vaccin]
VEEV	Angl. <i>Venezuelan Equine Encephalitis Virus</i> [Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne]
VI	Vaccin inactivé entier
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLP	Angl. <i>Virus-Like Particle</i> [Pseudoparticule virale]
VSD	Angl. <i>Vaccine Safety Datalink</i>
VSU	Vaccin sous-unitaire
VSV	Angl. <i>Vesicular Stomatitis Virus</i> [Virus de la stomatite vésiculeuse]
VVA	Vaccin vivant atténué
WHO	Angl. <i>World Health Organization</i> (voir OMS)
WHO-ART	Angl. <i>WHO Adverse Reactions Terminology</i> [Terminologie des effets indésirables de l'OMS]
XML	Angl. <i>eXtensible Markup Language</i> [Langage de balisage extensible]
ZEBOV	<i>Ebolavirus Zaïre</i> (act. EBOV)

act. : actuellement ; Angl. : anglais ; [traduction], anglais en italique

Introduction

L'objectif premier de la vaccination est de protéger les populations contre les maladies infectieuses. Son impact dans l'histoire et sur nos sociétés a été et continue d'être majeur à plus d'un égard, ce qui fait des vaccins des produits de santé particulièrement observés et participe de la grande vivacité des débats à leur sujet.

Les vaccins sont par définition des médicaments. Comme tous les médicaments, ils peuvent donc induire des effets indésirables plus ou moins graves. Leur surveillance constitue la finalité de la pharmacovigilance des vaccins, ou vaccinovigilance, qui fait en toute logique partie intégrante de la science de la pharmacovigilance. En France et dans de nombreux pays, ces vigilances sont assurées par les mêmes entités sans séparation nette. Dans d'autres, comme aux États-Unis, des dispositifs distincts existent.

Bien que similaires dans leurs exercices, vaccinovigilance et pharmacovigilance se distinguent par leurs objets. Les vaccins sont en effet des médicaments particuliers, dans le sens où ils sont destinés, sauf rares exceptions, à prévenir une maladie infectieuse. Ils sont ainsi administrés à des individus *a priori* sains vis-à-vis de la maladie cible. Il est donc crucial de ne pas les exposer à un risque médicamenteux plus élevé que le bénéfice d'être protégé contre une maladie, dont la survenue est plus ou moins incertaine. Cela est d'autant plus capital lors de situations épidémiques.

Cette thèse présentera tout d'abord la construction de la pharmacovigilance jusqu'à nos jours, ses définitions, ses objectifs, et un détail de l'organisation du système européen, parmi les plus avancés avec le système américain. Nous préciserons ensuite des aspects généraux de vaccinologie afin d'appréhender ce qui fait des vaccins un objet spécifique et étudierons comment s'effectue concrètement la vaccinovigilance.

La vaccinovigilance représente une branche importante et indispensable de tous les programmes de vaccination à travers le monde. Elle évalue la sécurité, l'efficacité et la qualité des vaccins au quotidien, mais comment assurer cette sécurité dans les circonstances particulières d'une épidémie, lorsque par exemple aucun vaccin n'est encore autorisé, ou que le temps est compté ? Après avoir décrit la maladie à virus Ebola, nous tenterons de répondre à cette question en analysant les mesures mises en place lors de la dixième flambée d'Ebola en République Démocratique du Congo, entre 2018 et 2020.

De la pharmacovigilance à la vaccinovigilance

Une histoire de la pharmacovigilance

Dans cette présentation liminaire seront développés des éléments qui nous apparaissent fondateurs dans la construction des systèmes de pharmacovigilance modernes. La chronologie établie ne saurait pour autant être exhaustive compte tenu de l'étendue du sujet.

1. Les origines

Peu de thérapeutiques efficaces peuvent se targuer d'être exemptes d'effets indésirables. Aujourd'hui plus qu'hier, avec la mise à disposition de traitements toujours plus complexes, utilisés dans des populations de plus en plus âgées, et aux comorbidités sans cesse plus nombreuses, la nécessité d'une pharmacovigilance robuste apparaît évidente (1,2).

Pourtant, au même titre que les autres vigilances sanitaires, la pharmacovigilance est un concept plutôt récent. Construite sur la racine grecque *pharmakon* [φάρμακον] (remède ou poison), et latine *vigilans* (qui veille), ce néologisme ne parut pour la première fois que vers la fin des années 1960 à Genève, en français dans le texte, lors d'une réunion de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) consacrée à l'analyse des « réactions fâcheuses aux médicaments » (3).

Le caractère toxique de nombreuses substances était néanmoins bien connu depuis les balbutiements de la thérapeutique. Hippocrate, dans son traité des *Épidémies* enseignait ainsi l'exigence suivante : « *Avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire.* » (4) Cela n'empêchait pas nombre de ses contemporains d'utiliser à mauvais escient la pharmacopée de l'époque (5), donnant tout son sens à l'ambivalence du *pharmakon*. Plus tard au XVI^e siècle, Paracelse écrivit d'ailleurs que « *Toutes les choses sont poison et aucune n'est sans poison ; seule la dose fait qu'une chose n'est pas poison.* » (6) Ces deux figures de l'histoire de la médecine abordaient à leur manière des idées qui seront plus tard traduites dans le concept de bénéfice/risque, sans qu'elles fissent alors l'objet de démarches systématiques ou préventives.

Il fallut à vrai dire attendre 1899 pour que le toxicologue Louis Lewin publie le premier ouvrage entièrement dédié aux effets indésirables médicamenteux « *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel* » (7). Ce fut également à cette époque qu'une

méthode d'étude rationalisée d'un effet indésirable potentiellement lié à un médicament mena pour la première fois à l'abandon de celui-ci. Le chloroforme, utilisé durant une quarantaine d'années comme anesthésique, fut finalement directement incriminé dans l'augmentation des décès en suite d'anesthésie au Royaume-Uni, ce qui conduisit à l'arrêt de son utilisation et au retour de l'éther (8) (Figure 1).

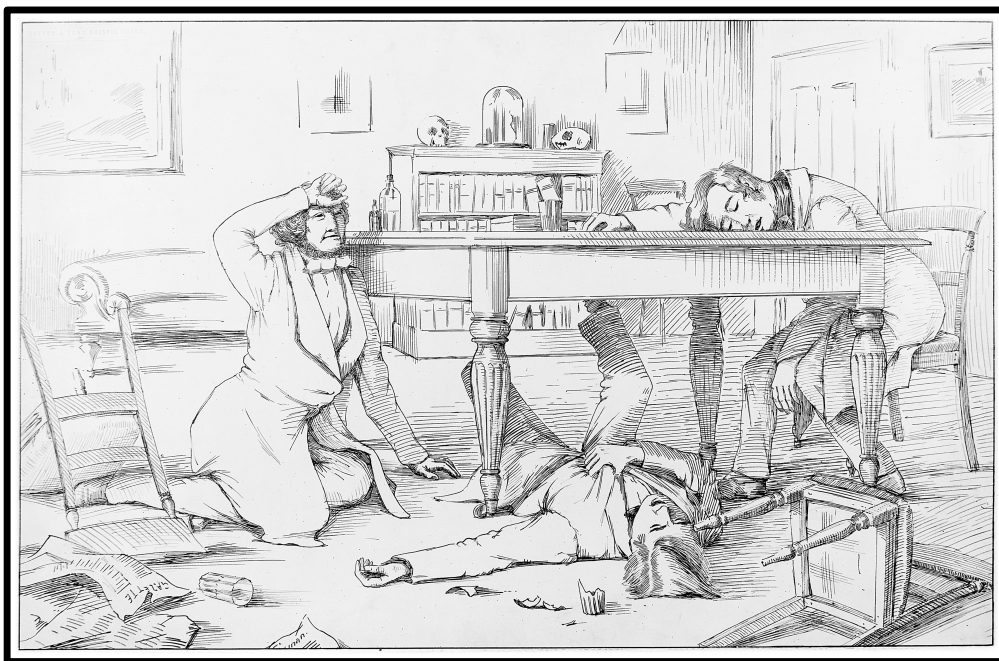


Figure 1 : Sir J. Y. Simpson (premier utilisateur du chloroforme en clinique) et deux amis, ayant testé le chloroforme sur eux-mêmes, gisent inconscients autour d'une table. (v. 1847, encre sur bristol, Wellcome Library n° 545210i) (CC BY)

Le XIX^e siècle inaugura la transformation du secteur pharmaceutique. Le médicament s'industrialisant, de petites officines se transformèrent en grands laboratoires. Le nombre de scandales liés à des produits médicaux suivit la même croissance.

Le XX^e siècle connut certaines des affaires les plus médiatiques. La plus funeste demeure évidemment celle du thalidomide, responsable dans les années 50 de milliers de graves malformations congénitales dans de nombreux pays (9), y compris aux États-Unis où le médicament n'était pourtant pas commercialisé. En France, aucun cas ne fut officiellement rapporté ; l'anti-nauséeux y était également non autorisé. Ceci explique probablement pourquoi à cette même époque, la population française eut été davantage traumatisée par les crises du talc Baumol (anti-irritations infantile) (10) ou du Stalinon (anti-infectieux) (11), chacune ayant entraîné des centaines de décès.

Dans ce contexte, alors qu'il se dégageait clairement que les données recueillies au cours du développement des médicaments étaient largement insuffisantes à l'élaboration de leurs profils de risques, les démarches destinées à promouvoir leur sécurité d'utilisation se multiplièrent à travers le monde, notamment en France et aux États-Unis (12). Le terme de pharmacovigilance apparut ainsi en 1969, et vint officiellement les définir comme un ensemble structuré. Parallèlement, au gré des événements sanitaires qui marquèrent ce siècle tourmenté, les grandes puissances mirent progressivement en place des cadres réglementaires relatifs aux produits pharmaceutiques, jusqu'alors assez restreints.

Aux États-Unis en 1938, la signature du *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* consolida l'autorité de la *United States Food and Drug Administration (US FDA)*. L'histoire de l'agence fédérale remonte au début des années 1900 (13). Du simple *Bureau of Chemistry*, elle a su devenir avec le temps l'une des agences de sécurité sanitaire les plus influentes aujourd'hui. Fait intéressant pour notre sujet, alors qu'il n'exista à l'échelle de ce pays quasiment aucune loi qui réglementait les médicaments jusqu'au XX^e siècle, un texte ressort comme précurseur : le *Vaccine Act of 1813*, adopté pour encourager la vaccination contre la variole, alors particulièrement virulente. Cette loi historique mérite d'être évoquée, tout d'abord, car elle instaura la première réglementation fédérale destinée à améliorer la santé de la population générale, mais surtout, parce que comme son nom l'indique, un vaccin constituait son objet. Cet acte fut pourtant rapidement abrogé, en partie car victime, déjà à l'époque, de nombreuses controverses anti-vaccinales (14).

En Europe, la pharmacovigilance s'établit à ses débuts de façon disparate. L'un des premiers systèmes organisés de signalement des effets indésirables apparut en Grande-Bretagne en 1963, sous la forme des *Yellow Cards*. Ces fiches préaffranchies subsistent, bien qu'elles soient évidemment aujourd'hui également dématérialisées, et sont censées être envoyées par les médecins et pharmaciens lorsque ceux-ci détectent des situations anormales liées aux médicaments (15). Le cap du million de notifications par ce système a été franchi en novembre 2020 (16).

En France, la discipline se développa différemment des autres pays. D'un côté des pharmacologues, toxicologues, pharmaciens et médecins mirent au point en 1977 une approche standardisée d'évaluation des effets indésirables, la méthode Bégau (17).

D'autre part, trois centres régionaux de pharmacovigilance furent créés à Paris, Lyon, et Marseille afin d'étudier les effets indésirables et les risques médicamenteux. Ces centres, aujourd'hui au nombre de trente et un (voir Annexe 1 – Répartition géographique des CRPV français et territoires d'interventions), utilisent toujours la méthode actualisée comme référence d'évaluation.

À l'échelle de l'Union européenne (UE), le Conseil des communautés européennes publia dès 1975 plusieurs directives visant entre autres à aligner les procédures de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à travers les États membres. Elles ne furent cependant amendées qu'en 1993, pour rendre obligatoire la mise en place de systèmes de pharmacovigilance. Ceux-ci étaient alors présentés comme chargés de « recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment de leurs effets indésirables sur l'humain, et évaluer scientifiquement ces informations » (18). La même année, afin de faciliter l'harmonisation dans la Communauté, particulièrement en ce qui concerne les activités des systèmes nationaux de surveillance des médicaments préexistants, la création d'une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) fut entérinée par le règlement 2309/93/CE (19). L'EMA vit publiquement le jour en 1995, juste avant de délivrer sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée. Elle prit son nom actuel d'Agence européenne du médicament (EMA) en 2004 (20).

2. La pharmacovigilance moderne

L'entrée dans le XXI^e siècle ne fut pas synonyme d'immobilisme en ce qui concerne les réglementations relatives aux vigilances sanitaires. Au contraire, surtout en Europe, où l'une des directives évoquées précédemment fut de nouveau transformée en 2000, en particulier dans sa partie pharmacovigilance. À compter de cette date, les systèmes de pharmacovigilance au sein de l'Union durent considérer « toute information sur les cas de mauvais usage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices » (21), concept fondamental de la pharmacovigilance moderne, qui allait devenir encore plus essentiel dans les années à venir.

Face à la multiplicité des directives accumulées dans l'Union européenne au cours des décennies précédentes, il fut convenu pour des raisons de rationalisation et de clarté de les regrouper en un texte unique. C'est ainsi que fut codifiée le 6 novembre 2001 la

directive 2001/83/CE qui instituait un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, plus connue sous le nom de « directive médicament » (22). Ce texte permit dès lors de disposer des outils indispensables au développement d'un secteur pharmaceutique européen sûr, tant pour les patients que les professionnels de santé. Il apparaît toujours incontournable, plus de vingt ans après son entrée en vigueur.

Au même moment, une disposition dédiée à la pharmacovigilance fut introduite pour la première fois dans la directive relative aux bonnes pratiques cliniques (23). Cela confirmait l'intérêt de renforcer l'identification précoce des effets indésirables, et ouvrait la voie au déploiement d'une vigilance des essais cliniques structurée.

En 2002, trente ans après la réunion de Genève évoquée en introduction, l'OMS mit à jour sa définition de la pharmacovigilance comme :

« La science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments » (24).

Cette proposition fut reprise par la plupart des systèmes de pharmacovigilance à travers le monde pour délimiter leurs champs d'action. Sa tournure assez générale lui permet de demeurer actuelle, bien que la discipline soit constamment confrontée à de nouveaux enjeux, qu'ils soient sanitaires, politiques, sociaux ou encore économiques, comme nous le verrons.

La gestion du risque, qui est en quelque sorte l'essence des vigilances sanitaires, s'intéressait donc finalement au cycle de vie du médicament dans sa globalité : de sa conception initiale à son retrait du marché, que le risque soit potentiel ou avéré.

C'est donc tout naturellement que la démarche de prise en compte de l'évaluation du bénéfice médicamenteux fut renforcée, quatorze ans après que le concept eut été théorisé pour la première fois par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (25). Fondé en 1949 sous l'égide de l'OMS et de l'UNESCO, la principale mission du CIOMS est de standardiser les systèmes et les terminologies internationales utilisés dans la surveillance de la sécurité d'utilisation des médicaments, dont les vaccins (26).

La coordination fut presque parfaite à l'échelle mondiale. Tout d'abord en 2012, en Europe, par la création du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui se vit attribuer dans ses missions la réévaluation constante des rapports bénéfices/risques des médicaments (27). Puis en 2013, aux États-Unis, par la promulgation du *Drug Quality and Security Act*, qui introduisit la prise en compte lors de la mise sur le marché d'un médicament à la fois des risques et des bénéfices pour les patients (28).

L'instauration d'instruments essentiels à la mise en œuvre efficace de l'évaluation de la balance bénéfice/risque constitua un changement de paradigme majeur. Cela propulsa la pharmacovigilance dans l'ère du rationnel quantitatif, l'éloignant, lorsque cela est possible, d'une approche purement qualitative. Nous y reviendrons techniquement.

Bien que des initiatives spontanées aient pu émerger ici ou là, cette chronologie accélérée se concentre sur deux pôles du fait de leurs contributions à la transformation des systèmes de pharmacovigilance : l'Europe et les États-Unis. Tous deux furent en effet dès l'origine particulièrement prolifiques dans leurs productions législatives, réglementaires et de lignes directrices relatives à la mise sur le marché de nouveaux médicaments. À tel point qu'apparut là encore la nécessité d'uniformisation.

Pour répondre à cet impératif, les autorités de santé de l'Union européenne, des États-Unis et du Japon, ainsi que des associations représentant l'industrie pharmaceutique, dont le développement rapide à l'échelle mondiale engendrait également des besoins de simplification, fondèrent en 1990 la Conférence internationale d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, renommée Conseil international d'harmonisation (ICH) en 2015 (29). Ses travaux visent à aligner les différentes réglementations relatives aux médicaments, avec pour finalité l'évaluation équivalente au niveau mondial de leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. L'ICH a pu à cet égard s'appuyer depuis sa création sur les recommandations du CIOMS.

En résumé, l'histoire des vigilances sanitaires, portée par la pharmacovigilance, est intimement liée à celle de la gestion des risques. Elle forme un continuum qui s'imprègne depuis ses origines des évolutions scientifiques et sociétales, avec pour objectif ambitieux d'améliorer la santé publique et de veiller à ce que tous les produits de santé mis à la disposition des utilisateurs soient sûrs et efficaces.

Cet essor ne semble pas près de se ralentir. En effet, la population, de plus en plus éclairée sur les thématiques de santé grâce à un accès aux ressources sur ces sujets qui n'a cessé de se faciliter, exprime une exigence croissante pour des produits de santé sûrs. Cette tendance est renforcée par la récurrence des scandales sanitaires qui ont érodé la confiance envers les institutions, notamment de réglementation, et de manière encore plus marquée envers l'industrie pharmaceutique. En conséquence, les exigences réglementaires en matière de sécurité sanitaire n'ont cessé de se renforcer.

Paradoxalement, tout en voulant respectivement proposer ou accéder à des thérapies plus sûres, les fabricants, organismes payeurs et utilisateurs cherchent à réaliser toujours plus d'économies. Les premiers, dans un contexte de pressions économiques, politiques et de mondialisation ; les derniers, généralement par nécessité. Cette quête de réduction des coûts impacte sans aucun doute l'exercice des vigilances. C'est le cas par exemple lors de pénuries de médicaments ou de problèmes de qualité.

Loin de ces impératifs, les doctrines en vigilances évoluent aussi naturellement. Nécessairement, car les progrès en santé permettent la mise en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques qui génèrent des problématiques inédites et spécifiques. C'est ainsi le cas avec les dispositifs médicaux ou les thérapies innovantes. Également, car l'émergence de vigilances actives dans de nouvelles régions, avant tout en Amérique latine, en Asie, et plus récemment au Moyen-Orient, incite la communauté internationale à intensifier ses efforts d'harmonisation. Par ailleurs, les méthodes en vigilance sont particulièrement sensibles aux nouvelles technologies qui bouleversent les sciences, telles que l'intelligence artificielle ou de nouvelles approches statistiques comme le *data mining*.

Enfin, les enjeux sanitaires se transforment. L'apparition de nouveaux agents pathogènes, le réchauffement climatique, la mondialisation des échanges, entre autres, sont autant de paramètres qui influent sur la façon de disposer des produits de santé, et par extension, contraignent la mise à jour des pratiques en vigilance.

La pharmacovigilance

Tous les risques liés à l'utilisation d'un produit de santé ne peuvent être mis en évidence avant sa mise sur le marché. Principalement car les essais cliniques sont menés sur un nombre de personnes restreint et dans des conditions contrôlées. Après l'autorisation, les vigilances sanitaires permettent donc de surveiller et d'évaluer en conditions réelles d'utilisation les incidents et les effets indésirables dont le produit pourrait être responsable, afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent. Avant de définir la pharmacovigilance, commençons par délimiter son objet : le médicament.

1. Définitions du médicament

En Europe, la conception française du médicament a largement servi de modèle à la définition de la directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, précurseur de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE révisé dans la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004.

En France, ces dispositions transposées dans le Code de la santé publique permettent de consacrer la définition du médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'humain ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (30)

La première partie, reprise du droit français, constitue la définition dite par présentation. La seconde s'inspire du droit allemand et correspond à la définition dite par fonction. Ces deux concepts sont alternatifs et non cumulatifs.

Si la définition par présentation est restée inchangée au cours du temps, la définition par fonction a été modifiée pour prendre en compte le développement de nouvelles technologies thérapeutiques (en particulier thérapies génique et cellulaire) et la multiplication des produits à finalité sanitaire dotés d'un statut propre (aliments diététiques, compléments alimentaires, produits cosmétiques, dispositifs médicaux, biocides...)

La définition européenne diffère de celle retenue par les États-Unis. Cette dernière établit tout d'abord une définition par inscription à la pharmacopée, puis une définition par destination, pour toute substance autre que la nourriture utilisée dans une finalité diagnostique, curative, diminutive ou préventive d'une maladie, d'une part, et destinée à affecter la structure ou toute fonction de l'organisme, d'autre part. Comme en Europe, les produits biologiques sont inclus dans cette définition (31).

Enfin, il convient de préciser qu'un médicament est composé de l'association :

- D'un **principe actif**, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme ;
- D'**excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament, mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Il existe plusieurs catégories de médicaments :

- Les **spécialités pharmaceutiques** qui sont les médicaments, dont les vaccins, fabriqués industriellement et exploités par les laboratoires pharmaceutiques. Elles doivent obtenir une AMM avant de pouvoir être délivrées aux utilisateurs. Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. Une dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active contenue dans la spécialité.
- Les **préparations officinales ou hospitalières**, réalisées par une pharmacie sur prescription médicale selon les indications de la pharmacopée, en l'absence de spécialité pharmaceutique existante ou adaptée, pour un ou plusieurs patients ambulatoires ou hospitalisés.
- Les **préparations magistrales**, réalisées extemporanément par une pharmacie, selon une prescription médicale, pour les besoins spécifiques d'un patient.

2. Définitions de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une composante essentielle des soins aux patients et de l'utilisation rationnelle des médicaments, dont bien sûr les vaccins. Elle est dans certains cas nommée surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM), surveillance de la sécurité des médicaments, surveillance des effets secondaires, déclaration spontanée, surveillance postcommercialisation ou des variantes de ces dernières.

Comme évoqué précédemment, l’OMS définit la pharmacovigilance comme « la science et les activités relatives à la détection, à l’évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments » (24). Cette définition est reprise par l’EMA dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) et par la FDA américaine.

En France, la pharmacovigilance et son champ d’action sont définis dans le Code de la santé publique, qui dispose qu’elle a pour objet la surveillance du risque d’effet indésirable résultant de l’utilisation des médicaments, contraceptifs et autres produits à usage humain définis dans ce même texte (32). Cette définition sert quant à elle de base aux bonnes pratiques de pharmacovigilance françaises (BPPV), mises en œuvre par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (33).

3. Objet de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance concerne tous les médicaments anciens ou nouveaux, princeps, génériques, médicaments issus des biotechnologies, produits stables dérivés du sang, contraceptifs, produits de contraste, vaccins et autres médicaments immunologiques, produits de thérapie cellulaire ou génique, médicaments radiopharmaceutiques, insecticides, acaricides destinés à être appliqués chez l’humain, préparations magistrales, médicaments homéopathiques (34).

La pharmacovigilance intervient tout au long du cycle de vie du médicament. Avant l’AMM, un médicament est obligatoirement soumis à une évaluation approfondie de ses risques. C’est le champ de la pharmacovigilance des essais cliniques. Après l’AMM, l’action de la pharmacovigilance se poursuit, car en usage thérapeutique normal le médicament est désormais administré à des populations plus importantes et dans des environnements moins contrôlés que lors des essais. Cela permet d’identifier des effets indésirables jusqu’alors passés inaperçus et de parfaire le profil de risque.

La pharmacovigilance s’exerce sur les médicaments lors d’une utilisation conforme ou non aux autorisations, dans ce dernier cas, qu’il s’agisse de prescriptions hors AMM, d’erreurs médicamenteuses ou de mésusage. Cependant, en France, en cas d’abus de médicament contenant des substances psychoactives, la surveillance est effectuée par les centres d’évaluation et d’information sur la pharmacodépendance et l’addictovigilance (CEIP-A) (35).

En parallèle, la pharmacovigilance permet la surveillance des événements indésirables qui résultent de différentes situations spéciales telles que les utilisations au cours de la grossesse ou de l'allaitement, les interactions médicamenteuses, les manques d'efficacité, les défauts qualité... et plus rarement les effets bénéfiques inattendus.

4. Objectifs et activités de la pharmacovigilance

L'objectif principal de la pharmacovigilance est d'assurer la sécurité de tous les utilisateurs de médicaments, par le maintien d'une balance bénéfice/risque favorable pour chaque produit. Les activités de pharmacovigilance concourent à l'atteinte de cet objectif par le maintien du profil de sécurité déterminé lors des essais cliniques, voire idéalement, par la réduction de la fréquence et de la gravité des événements indésirables, et ce sans modification, si ce n'est positive, du profil d'efficacité (Figure 2).

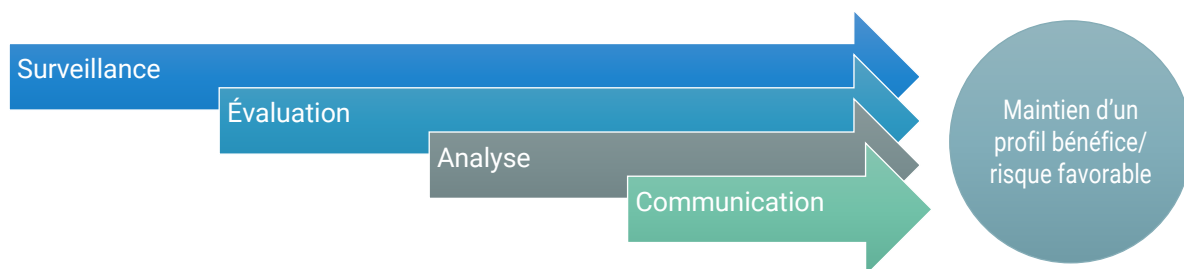


Figure 2 : Objectifs et activités de pharmacovigilance

En Europe, en accord avec la définition générale de la pharmacovigilance et la législation en vigueur, que l'utilisation du médicament soit conforme ou non à l'AMM, les activités de pharmacovigilance comprennent :

- Le signalement et le recueil des informations concernant les effets indésirables suspectés d'être dus à un produit de santé à usage humain, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle ;
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques, au besoin par la prise de mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives aux pratiques de consommation, à la vente, et à la prescription, délivrance, administration aux patients ;

- La réalisation de toutes les études et de tous les travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé définis légalement ;
- La promotion de l'utilisation sûre et efficace des médicaments, notamment en fournissant en temps utile des informations sur la sécurité des médicaments aux patients, aux professionnels de santé et au public (32,36).

5. La pharmacovigilance française

Le système français de pharmacovigilance se caractérise par une collecte et une validation décentralisées des données de sécurité, réalisée à travers un réseau de centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et un processus centralisé d'évaluation et de décision coordonné par l'ANSM (Figure 3).

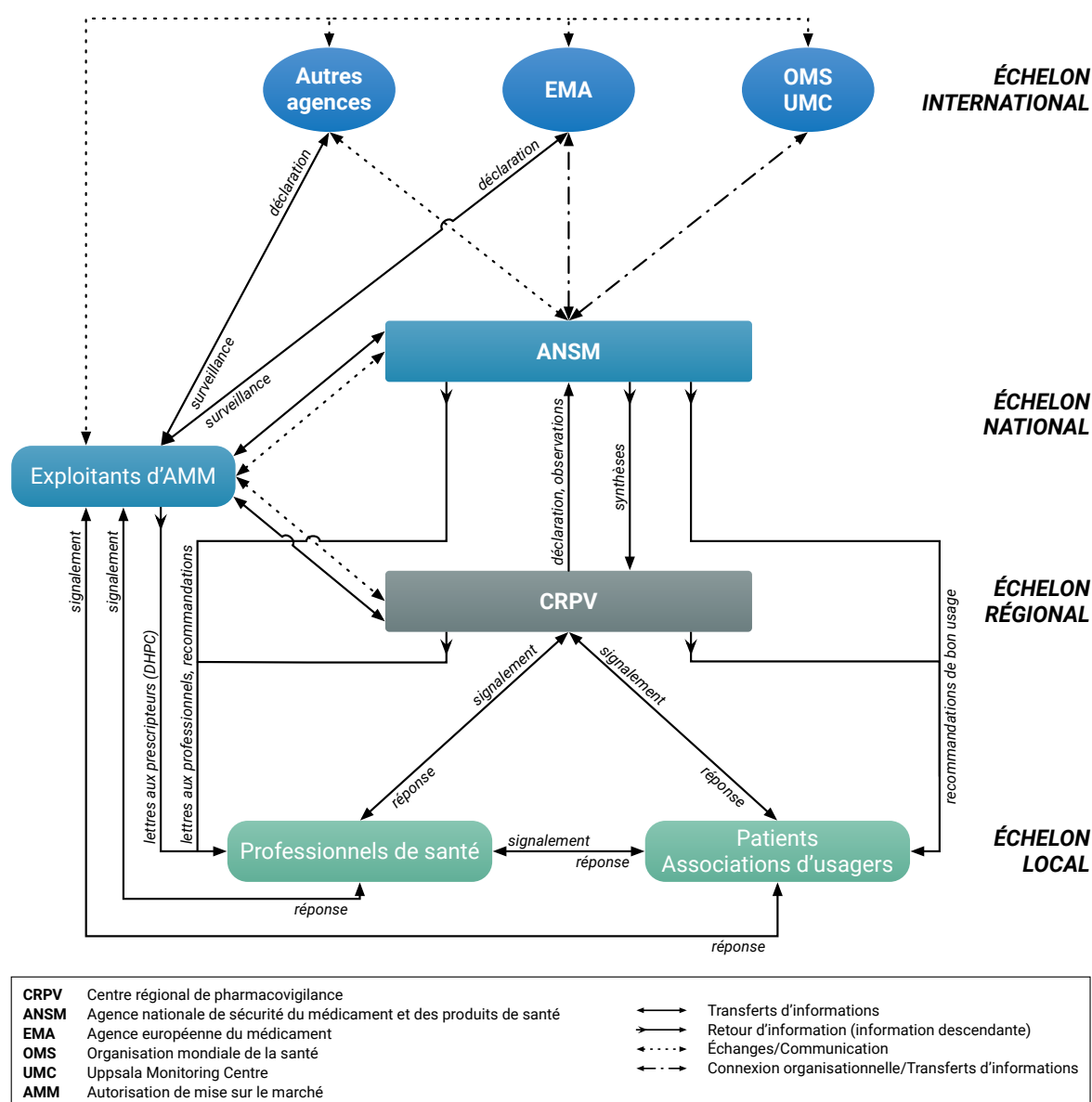


Figure 3 : Organisation du système de pharmacovigilance français

5.1. Échelon local

Les professionnels de santé par l'intermédiaire de leurs notifications spontanées représentent un maillon indispensable, à la base du système de pharmacovigilance. Les médecins, les pharmaciens, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes, quels que soient leurs modes ou secteurs d'exercices, ont l'obligation de déclarer immédiatement au CRPV dont ils dépendent, tout évènement indésirable dont ils ont connaissance et qu'ils suspectent d'être dû à un médicament (37). Les autres professionnels de santé sont encouragés à notifier, mais sans obligation légale (voir Annexe 2 – Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 du CSP (Cerfa n°10011*03) (Cerfa n°10011*03)).

La loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, adoptée en 2011 dans la suite de l'affaire dite du Mediator (antidiabétique impliqué dans 500 à 2 000 décès en France), a en plus ouvert les signalements aux patients ou leurs représentants ainsi qu'aux associations agréées d'usagers (38). Cette opportunité est facilitée depuis 2017 par le portail de signalement du ministère de la Santé, qui autorise tout un chacun à notifier en ligne directement auprès d'un CRPV.

5.2. Échelon régional

Trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui disposent chacun d'une zone d'intervention définie forment un réseau qui couvre l'ensemble du pays. Ils sont généralement situés dans les départements de pharmacologie ou de toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires. Ces structures décentralisées de collecte des effets indésirables favorisent l'échange d'informations avec les professionnels de santé sur le terrain et constituent une particularité du système français (39,40) (voir Annexe 1 – Répartition géographique des CRPV français et territoires d'interventions).

Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisqu'ils assurent la collecte, l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables avant leur transmission à l'ANSM. Si le rôle d'un médicament dans l'évènement indésirable déclaré est retenu, les données anonymisées sont enregistrées (codage) dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Indépendante de l'industrie pharmaceutique, cette base est gérée par l'Agence et recense toutes les notifications d'effets indésirables depuis 1984.

Les centres régionaux sont également chargés d'une mission d'expertise au sein du système national, en conduisant les enquêtes de pharmacovigilance à la demande de l'ANSM, ainsi que des recherches sur des risques médicamenteux potentiels ou avérés. Ils assurent en parallèle une mission d'information en matière de pharmacovigilance et de promotion du bon usage des médicaments. Cela se traduit notamment par le renseignement des professionnels de santé, la participation à leur formation et la remontée des informations portées à leur connaissance à l'échelon national (usage abusif, mésusage, produit défectueux...).

5.3. Échelon national

5.3.1. Exploitants d'autorisations de mise sur le marché

Toute entreprise exploitant un médicament à usage humain en France, qu'elle soit ou non titulaire de l'AMM, doit mettre en place un système de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à ses médicaments (33). Ce système est décrit dans un document appelé *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) et fait l'objet régulièrement d'inspections par les autorités sanitaires.

La responsabilité de l'organisation des activités de pharmacovigilance au sein des laboratoires pharmaceutiques est assurée par une personne de référence en matière de pharmacovigilance (RPV). Sa désignation est obligatoire pour chaque exploitant. Cette personne peut être distincte ou non du pharmacien responsable (PR), mais il doit s'agir nécessairement d'un pharmacien ou d'un médecin qui réside en France et justifie d'une expérience en matière de vigilances. Le RPV peut en plus exercer la fonction de personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance auprès de l'EMA (EU-QPPV) (33).

5.3.2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée à cette occasion de responsabilités et de missions nouvelles ainsi que de pouvoirs et de moyens renforcés (41).

Les deux missions centrales de l'Agence sont de veiller à l'accès équitable à l'innovation pour tous les patients, et de garantir la sécurité des produits de santé tout

au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu’à leur retrait du marché après commercialisation.

À cet effet, l’ANSM développe plusieurs activités (41) :

- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou attendus (du fait du mécanisme d’action ou d’une propriété pharmacologique du produit) ainsi qu’inattendus (la nature, la gravité ou la fréquence de l’évènement ne concorde pas avec les caractéristiques du produit) ;
- L’évaluation scientifique et technique de la qualité, l’efficacité et la sécurité d’emploi des médicaments et produits biologiques ;
- L’inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, importation, distribution, pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques ;
- Le contrôle en laboratoire pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d’inspections ou saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

Ces opérations peuvent nécessiter la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l’État français, par exemple autorisations, interdictions, retraits de produits...

Dans le cadre de sa mission de surveillance des produits de santé, l’Agence est compétente dans cinq vigilances sanitaires différentes, toutes définies dans le Code de la santé publique (Tableau 1). En parallèle, elle travaille étroitement avec le réseau national d’addictovigilance et le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV).

Tableau 1 : Les vigilances sanitaires en France (42)

Vigilance sanitaire	Périmètre
Pharmacovigilance	Médicaments à usage humain et matières premières à usage pharmaceutique
Pharmacodépendance (addictovigilance)	Substances psychoactives, dont stupéfiants et psychotropes
Hémovigilance	Ensemble de la chaîne transfusionnelle du prélèvement du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur de produits sanguins labiles
Matéiovigilance	Dispositifs médicaux et produits thérapeutiques annexes
Réactovigilance	Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>

Note : depuis le 1^{er} janvier 2024, la cosmétovigilance et la vigilance des produits de tatouage ont été transférées à l’Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail (ANSES).

En ce qui concerne plus particulièrement la pharmacovigilance, l'ANSM assure la mise en œuvre et la coordination du système national de pharmacovigilance. Les rôles de l'Agence au sein de ce système consistent notamment à (43) :

- Coordonner l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance ;
- Évaluer toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent ;
- Informer les professionnels des procédures et des recommandations établies ;
- Mettre en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique.

Pour l'assister dans ses actions, l'ANSM disposait à ses débuts d'un Comité technique de pharmacovigilance. Celui-ci a cédé sa place en septembre 2019 à un Comité scientifique permanent « surveillance et pharmacovigilance », qui réunit plusieurs CRPV (et non plus la totalité), et des représentants des associations d'usagers du système de santé. La création de ces comités d'expertise s'inscrit dans la démarche de réforme des instances consultatives de l'Agence et soutient son ouverture vers la société civile (44).

Le système français porté par l'ANSM s'intègre dans une organisation européenne dans laquelle l'Agence promeut « une vision française de la sécurité et de l'innovation en participant activement aux travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union. » (41)

Parallèlement, l'ANSM échange et collabore avec ses homologues d'autres pays (la FDA [États-Unis], la MHRA [Grande-Bretagne], la PMDA [Japon]...), ainsi qu'avec des institutions sanitaires internationales telles que l'OMS, par l'intermédiaire de l'Uppsala Monitoring Centre (UMC).

6. Échelon international

6.1. La pharmacovigilance européenne

Les échelons européens et nationaux sont connectés par de multiples liens inter-institutionnels. Ils constituent dans leur ensemble le système de pharmacovigilance de l'Union européenne. Comme nous avons pu le voir précédemment, l'EMA s'affaire depuis sa création à la structuration de ce système communautaire, dans le cadre d'un large processus d'harmonisation. L'objectif est double : la protection de la santé publique et la libre circulation des médicaments au sein de l'UE.

Il faut distinguer d'une part les institutions européennes qui définissent la réglementation et le cadre politique de la pharmacovigilance, à savoir la Commission, le Conseil et le Parlement. Et d'autre part, les acteurs responsables de la mise en œuvre de cette politique au niveau européen et national, à savoir l'EMA et le réseau des autorités nationales de réglementation (ANR).

6.1.1. Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a pour mission d'assurer la sécurité d'utilisation des médicaments et la promotion de leur bon usage à l'échelle communautaire (45). Pour ce faire, l'EMA développe différentes activités qui visent à :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments ;
- Évaluer les demandes d'AMM soumises en procédure centralisée ;
- Surveiller la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie ;
- Fournir des informations aux professionnels de santé et aux patients.

En ce qui concerne la surveillance, l'organisation est là encore pyramidale. En effet, le système de pharmacovigilance de l'Union repose largement sur les autorités nationales de chaque État membre, qui assurent la collecte et la validation décentralisées des données de sécurité. Ces données nationales sont ensuite transmises à la base de pharmacovigilance de l'EMA, EudraVigilance, ainsi qu'à celle de l'OMS, VigiBase, gérée par l'UMC en Suède.

L'EMA coordonne le système et centralise l'évaluation des données. Pour mener ses évaluations scientifiques, elle s'appuie notamment sur les avis de trois de ses comités censés être indépendants, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain (CMDh) et le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Elle a également pour rôle de conseiller les institutions de l'UE et les États membres sur toute question relative à la réglementation des produits pharmaceutiques (33) (Figure 4).

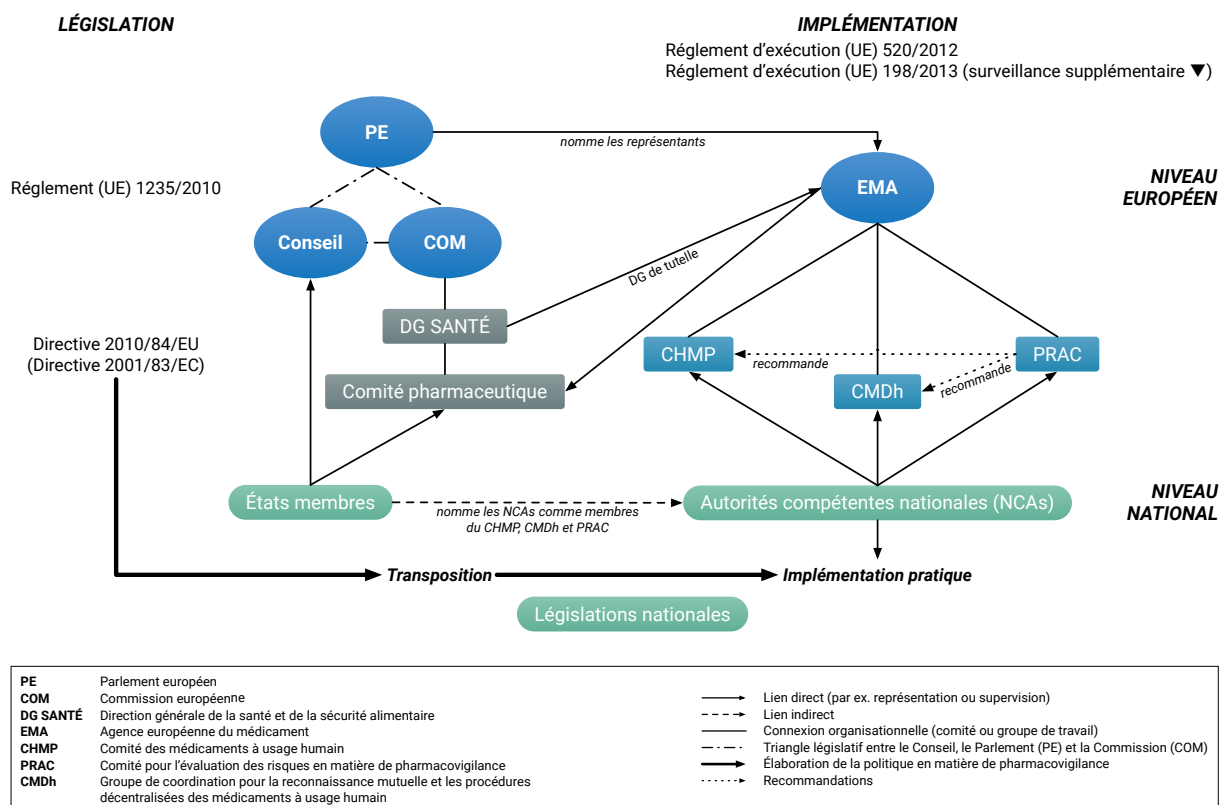


Figure 4 : Organisation du système de pharmacovigilance de l'Union européenne, adapté d'après Kaeding et al. (15) (CC BY)

6.1.2. Comité des médicaments à usage humain

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) joue un rôle essentiel dans l'autorisation des médicaments dans le cadre de la procédure centralisée par :

- L'évaluation initiale des demandes d'AMM dans toute l'Union ;
- L'évaluation des variations d'AMM existantes ;
- L'examen des recommandations du PRAC sur la sécurité des médicaments mis sur le marché et, le cas échéant, la recommandation à la Commission européenne de modifier leurs AMM, en les suspendant ou en les retirant du marché.

Le CHMP évalue également les médicaments autorisés en procédures nationales et soumis à l'EMA pour obtention d'une position harmonisée à travers l'Union. En outre, le CHMP et ses groupes de travail contribuent au développement des médicaments et à la réglementation sur les produits pharmaceutiques par :

- La fourniture de conseils scientifiques aux entreprises qui recherchent et mettent au point de nouveaux médicaments ;

- L'élaboration de lignes directrices scientifiques et d'orientations réglementaires pour assister les entreprises pharmaceutiques dans leurs demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain ;
- La coopération avec des partenaires internationaux pour poursuivre l'harmonisation des exigences réglementaires.

Les évaluations du CHMP sont basées sur une évaluation scientifique complète des données. Elles déterminent si le médicament répond aux requis nécessaires de qualité, de sécurité et d'efficacité et s'il présente un rapport bénéfice/risque positif. Un système interne d'examen par les pairs garantit l'exactitude et la validité des avis du Comité (46).

6.1.3. Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain

Le Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées des médicaments à usage humain (CMDh) a pour mission d'examiner toute question relative à la demande d'AMM d'un médicament dans plusieurs États membres dans le cadre des procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) ou décentralisée (DCP). En 2012, ce large champ d'application a encore été étendu avec des tâches plus spécifiques qui visent à :

- La résolution des désaccords fondés sur un risque grave potentiel pour la santé publique entre les États impliqués dans une procédure MRP ou DCP ;
- L'examen des questions liées à la pharmacovigilance et aux variations d'AMM ;
- L'établissement annuel d'une liste de médicaments pour lesquels un résumé des caractéristiques produit (RCP) harmonisé devrait être établi (47).

6.1.4. Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a été créé en 2012, en application de la nouvelle législation sur la pharmacovigilance qui venait d'entrer en vigueur afin de renforcer la surveillance de la sécurité des médicaments en Europe. Le PRAC est chargé d'évaluer et de surveiller tous les aspects de la gestion des risques liés aux médicaments à usage humain, ce qui implique :

- La détection, l'évaluation, la minimisation et la communication du risque d'EIM, tout en tenant compte de la contribution thérapeutique du médicament ;
- La conception et l'évaluation des études de sécurité postautorisation ;
- Les audits de pharmacovigilance.

Le PRAC fournit ses propositions au CHMP pour les classes de médicaments ou les substances actives contenues dans les produits en procédures centralisées et au CMDh pour les produits autorisés au niveau national.

Les recommandations du PRAC sont finalement mises en œuvre soit par la Commission européenne à la suite d'un avis du CHMP, soit par une position du CMDh (suivie d'une décision de la Commission dans le cas où le CMDh ne parvient pas à un consensus). Tous deux sont légalement tenus de suivre l'opinion du PRAC. Néanmoins, le CHMP ou les autorités nationales compétentes chargées d'accorder l'AMM gardent la responsabilité finale de l'évaluation du bénéfice/risque. Dans le cas où le CHMP ou la CMDh ne suivraient pas les recommandations du PRAC, ils doivent en publier une justification (48).

6.1.5. EudraVigilance

EudraVigilance, pour *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*, est une base de données mise en place par l'EMA à partir de décembre 2001. Elle permet la transmission, la gestion et l'analyse électroniques des notifications d'effets indésirables présumés des médicaments en un point central accessible par toutes les parties prenantes (Figure 5).

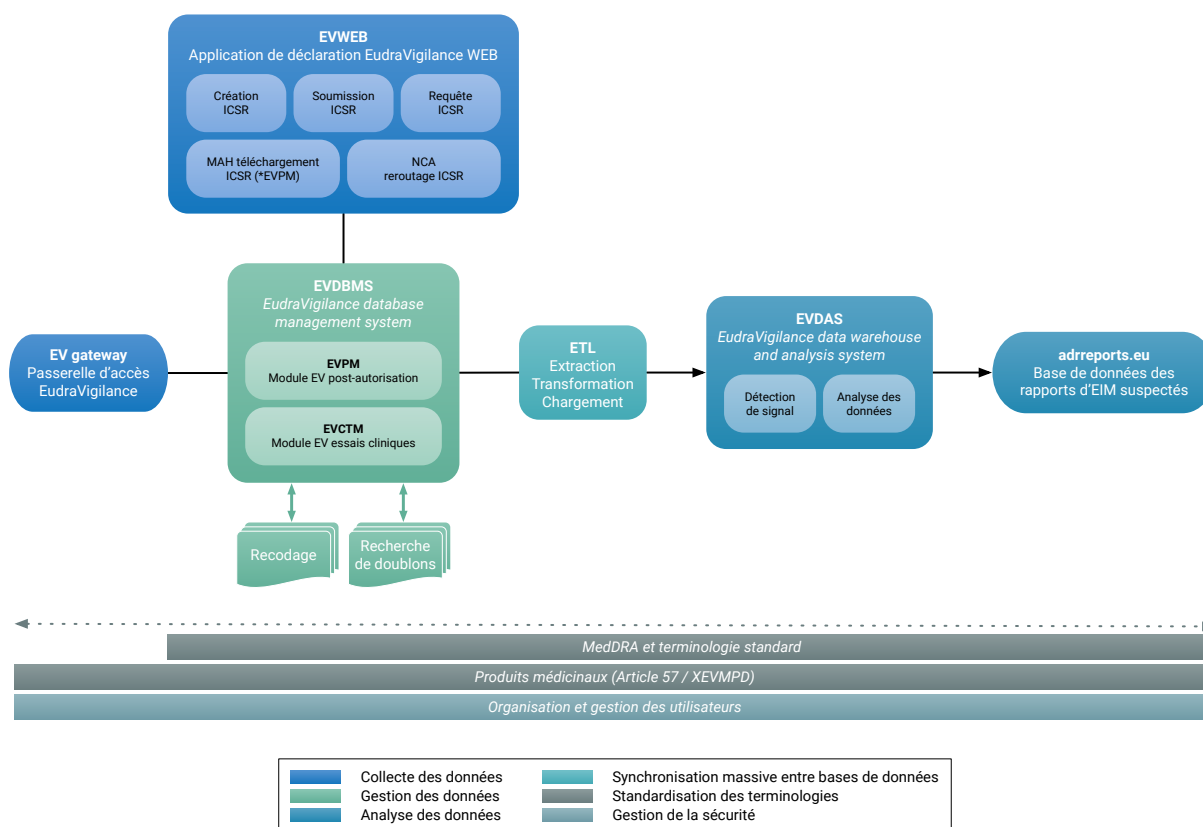


Figure 5 : Composants du système EudraVigilance, d'après EMA (49)

En plus des notifications concernant les médicaments autorisés, EudraVigilance a été étendue à partir de mai 2004 pour inclure les données des essais cliniques. De cette façon, la base se conforme aux évolutions préconisées par l'ICH et par les recherches sur la gestion proactive des risques en pharmacovigilance (50).

EudraVigilance représente une quantité considérable de données de sécurité, qui contribue à l'utilisation sûre et à l'efficacité optimale des médicaments. En effet, ses fonctions d'interrogation et de suivi facilitent :

- L'échange électronique des rapports de sécurité de cas individuels (ICSR) entre l'EMA, les ANR compétentes, les exploitants d'AMM et les promoteurs d'essais cliniques dans l'UE. Cela est rendu possible par une gestion automatisée des flux et l'emploi du langage informatique XML, universel et conforme aux normes de l'ICH-E2B (Figure 6) ;
- La détection précoce et l'évaluation des éventuels signaux ;
- Une meilleure information sur les produits autorisés au niveau communautaire.

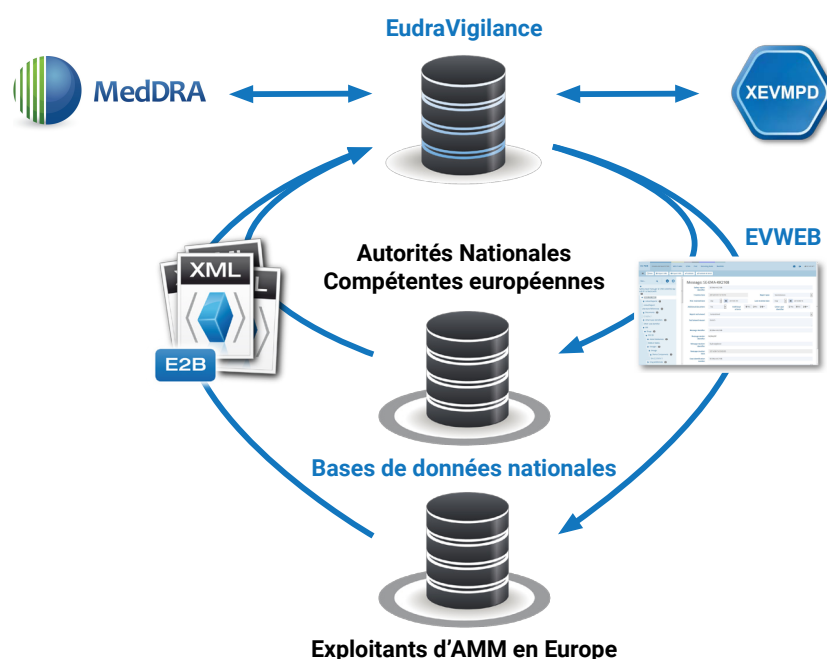


Figure 6 : Flux des ICSRs au sein d'EudraVigilance, d'après UMC (51)

La notification électronique est obligatoire pour les promoteurs d'essais cliniques et les titulaires d'AMM. Depuis le 30 juin 2022, elle doit respecter un format de données ISO (norme ISO 27953-2:2011), ce qui permettra d'améliorer la qualité des données et les capacités d'analyse dans la base (52).

L'Agence a mis en place différentes mesures afin d'assurer l'intégrité des données stockées dans la base et de maintenir un niveau de qualité suffisamment élevé pour permettre les opérations de détection de signal (53). Il s'agit entre autres du contrôle qualité des ICSR, de la détection des cas invalides ou contenant des erreurs significatives, ou bien encore du rapprochement des cas doublons au sein de *master cases*.

Afin de garantir la confidentialité des données, l'accès à EudraVigilance, par la plateforme EVWEB, n'est autorisé qu'aux seuls utilisateurs accrédités. Ces derniers ne peuvent accéder qu'à une quantité de données strictement déterminée par leurs statuts, du niveau 1 le plus restrictif à l'accès complet de niveau 3 (54).

6.2. Les systèmes de surveillance internationaux

Il subsiste globalement trois systèmes de pharmacovigilance internationaux. Le plus développé d'entre eux étant celui de l'OMS.

6.2.1. Organisation mondiale de la santé/Uppsala Monitoring Centre

Le système de pharmacovigilance de l'OMS trouve son origine dans les suites de la tragédie du thalidomide. Au début des années 70, avec l'appui de fonds américains, l'OMS lança un programme de surveillance des médicaments d'envergure internationale. À l'issue des premiers résultats, la décision de concrétiser ce projet de façon permanente fut prise, et le centre de pharmacovigilance alors basé aux États-Unis transféré à Genève. Il rejoint en 1978 Uppsala en Suède, devenant dès lors l'Uppsala Monitoring Centre (UMC), organisation indépendante, autofinancée et à but non lucratif.

Aujourd'hui, tous les pays développés disposent de systèmes actifs et bien établis pour surveiller la sécurité et l'utilisation des médicaments. L'UMC a joué un rôle majeur dans la création, le développement et le soutien de nombre d'entre eux, et continue d'œuvrer dans les pays en croissance, en leur proposant des outils de déclaration et de gestion des données. Ses équipes de recherche jouent également un rôle de premier plan dans la théorie, la pratique et la méthodologie de la pharmacovigilance mondiale (55).

En parallèle, l'UMC détient et gère, au nom de l'OMS et de ses États membres, la VigiBase. De dix pays fondateurs à la fin des années 60, plus de 150 ont aujourd'hui rejoint le programme international de surveillance des médicaments de l'OMS, soit une couverture de plus de 99 % de la population mondiale (56).

VigiBase est l'unique base de données mondiale de l'OMS répertoriant les ICSRs. C'est la plus grande base de données de ce type dans le monde, avec plus de 20 millions de notifications d'effets indésirables présumés de médicaments soumises, depuis 1968, par les pays membres du Programme international de surveillance des médicaments (PIDM) de l'OMS. Elle est continuellement mise à jour avec les rapports reçus des ANR adhérentes (57).

Différents modules sont connectés à la base et permettent l'accès et l'exploration des données (VigiLyze), la gestion des activités de pharmacovigilance pour les États qui ne disposent pas de systèmes développés (VigiFlow) ou encore l'accès du grand public à un certain nombre de données colligées (VigiAccess) (58).

Les ICSRs sont transmis dans la base de manière anonymisée, au format ICH-E2B, par les autorités nationales compétentes après évaluation. Les cas sont codés en utilisant les dictionnaires MedDRA et WHO-ART pour les effets indésirables, et le WHODrug pour les médicaments. La classification internationale des maladies (WHO ICD) peut également être employée. La standardisation de la saisie des cas à l'aide de ces classifications autorise l'extraction et l'analyse structurées des données, essentielles à une interprétation homogène, efficace et précise. De plus, l'utilisation du format XML pour la transmission des données et le respect des normes ICH offre une interopérabilité avec d'autres bases, comme EudraVigilance, même en l'absence de passerelles directes (59) (Figure 7).

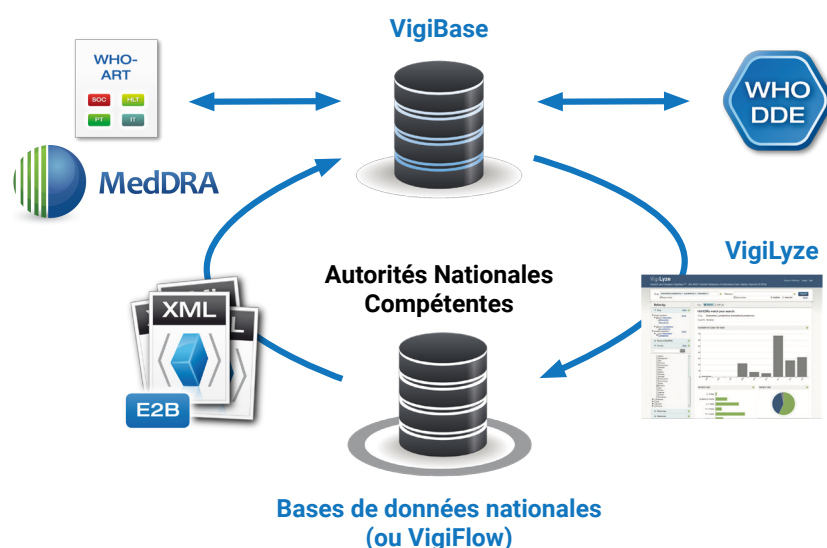


Figure 7 : Flux des ICSRs au sein du PIDM de l'OMS, d'après UMC (51)

De la même façon qu'avec EudraVigilance, de multiples contrôles qu'ils soient automatiques ou manuels sont effectués sur les cas afin de s'assurer de leur qualité et d'éliminer les doublons. Un score, le VigiGrade est attribué à chaque cas en fonction du nombre d'informations cliniques pertinentes (60). L'UMC participe à ce propos activement à l'évolution des lignes directrices internationales en matière d'amélioration de la qualité en pharmacovigilance.

Finalement, l'application sur les données de la base de modèles prédictifs avancés permet d'améliorer la détection des signaux émergents potentiels. Cet outil statistique automatisé (VigiRank), intègre à la classique étude de la disproportionnalité entre effet indésirable et substance médicamenteuse, d'autres paramètres tels que l'exhaustivité des cas ou leurs dispersions géographiques (61).

6.2.2. Autres systèmes

L'un des premiers systèmes de pharmacovigilance au monde a été le *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP), créé en 1966. Il a été le premier programme à mener des recherches épidémiologiques pour quantifier les effets indésirables potentiellement liés aux médicaments sur ordonnance, en utilisant une surveillance en milieu hospitalier. Tout d'abord dans quelques hôpitaux de la ville avant d'être généralisé aux États-Unis puis ailleurs à l'étranger (62). Le BCDSP a joué un rôle de pionnier dans le développement et l'application de méthodes en pharmacoépidémiologie. Aujourd'hui, ses études se poursuivent dans ce domaine, grâce à l'utilisation de bases de données de patients automatisées (63).

La *Drug Surveillance Research Unit* (DSRU) est quant à elle une organisation à but non lucratif plus récente, établie en 1981, et affiliée à la faculté de Pharmacie de l'Université de Portsmouth. Le DSRU entreprend toutes formes de recherche non interventionnelle et d'évaluation de la sécurité des médicaments et propose des programmes de formation dans le domaine de la pharmacovigilance (64).

Vaccinovigilance

Aspects généraux de vaccinologie

« Malgré sa relative jeunesse, l'impact de la vaccination sur la santé des peuples du monde est difficile à surestimer. À l'exception de l'eau potable, aucune autre intervention, pas même les antibiotiques, n'a eu un effet aussi important sur la réduction de la mortalité et la croissance démographique. » C'est ainsi que Stanley Plotkin, éminent virologue américain, présente le progrès scientifique considérable que constitue la vaccination pour l'humanité (65).

Il est établi que la vaccination permet de combattre et d'éliminer des maladies infectieuses potentiellement mortelles. À ce titre, elle a été décrite comme l'une des dix plus grandes réalisations en matière de santé publique du XX^e siècle (66). D'après l'OMS, la vaccination permet d'éviter plus de deux à trois millions de décès infantiles par an dans le monde. De plus, si tous les pays parvenaient à vacciner 90 % des enfants de moins de cinq ans avec les vaccins disponibles, deux millions de vies supplémentaires pourraient être épargnées (67).

L'Organisation considère ainsi les vaccins comme l'un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé. Ce sont en effet des produits de santé en général peu coûteux, dont l'impact sur les populations est rapide et de grande portée (68,69). Par ailleurs, lorsque menée à bien, la prévention de maladies infectieuses et de leurs séquelles potentielles permet d'éviter des prises en charge médicales, ce qui réduit de fait les coûts et la pression sur les systèmes de santé.

Paradoxalement, la vaccination est certainement l'une des avancées médicales qui suscite depuis ses origines le plus de controverses et de comportements ambivalents. La demande de vaccins est très forte en cas de menace infectieuse ressentie, alors que l'acceptabilité est médiocre lorsque les vaccins sont disponibles (70).

1. Historique

Les premières traces crédibles d'une protection contre une maladie infectieuse par inoculation semblent originaires d'Orient et remonter à la dynastie Ming. La variolisation y aurait été massivement pratiquée chez les jeunes enfants. Cette méthode empirique consistait à transmettre volontairement la variole prélevée sur un sujet peu malade ou « variolisé » afin d'éviter une variole grave. La technique gagna Constantinople autour de 1650, où elle fit plus tard grande impression sur Lady Mary Wortley Montagu, épouse de l'ambassadeur britannique auprès de l'Empire ottoman, lorsqu'elle séjourna dans la capitale. Cette intellectuelle importa la variolisation en Europe vers 1721, et participa activement à son expansion après qu'elle fut parvenue, malgré les vives oppositions, à convaincre la famille royale d'Angleterre de son bienfondé (65,71,72).

Comme souvent dans l'histoire de la médecine, la postérité attribuera la première invention vaccinale à une autre figure : l'Anglais Edward Jenner. En 1796, celui-ci modifia le procédé de variolisation ottoman par l'utilisation d'un virus qu'il avait nommé *Variolae vaccinae* (virus de la vaccine, communément appelé « variole de la vache », car à l'origine d'infections chez les bovidés), d'où dérive le terme même de vaccin (Figure 8).



Figure 8 : Edward Jenner vaccinant son fils, tenu par Mme Jenner ; une servante retrousse sa manche, un homme se tient dehors en tenant une vache. (s.d., gravure en couleur de C. Manigaud d'après E. Hamman, Wellcome Library n° 546000i) (CC BY)

Le vaccin antivariolique de Jenner se basait sur l'antigénicité croisée entre agents pathogènes animaux et humains, à une époque où les virus et plus largement tout concept de pathogénie microbienne étaient encore inconnus. Avec l'éradication mondiale de la variole, ce vaccin peut être considéré comme l'un des plus efficaces à ce jour (65,69).

Historiquement, les principales inventions en matière vaccinale seront ensuite originaires d'Europe. Une nouvelle approche basée sur l'atténuation d'un agent pathogène permit en 1885 à Louis Pasteur de mettre au point le vaccin antirabique. Ce dernier ouvra ainsi la voie à de nombreux autres vaccins et participa à leur démocratisation. Nous retiendrons entre autres l'anatoxine diphtérique puis son vaccin, basés sur les travaux de von Behring et Ehrlich en Allemagne. Ou encore le vaccin contre la tuberculose, le bacille de Calmette-Guérin (BCG), développé en France dans les années 1920 et encore utilisé aujourd'hui dans plusieurs régions du monde (73).

À la fin des années 90, le premier vaccin basé sur l'ingénierie génétique était mis au point au Royaume-Uni, contre l'hépatite B. Plus récemment, en 2013, un vaccin contre le méningocoque de type B était développé en Suisse par une technique inédite de « vaccinologie inverse » (74,75). Grâce à ces avancées pionnières, les recherches en vaccinologie n'ont cessé de progresser à l'échelle internationale, pour permettre la prise en charge de toujours plus de maladies, tant au niveau prophylactique que curatif. Jusqu'en 2020, où le premier vaccin à ARNm était autorisé pour lutter contre la COVID-19, dans un contexte inédit, qui contribuait là encore à l'évolution de la science vaccinale.

2. La vaccination

2.1. Définition

La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire par l'introduction dans son organisme d'une préparation antigénique : le vaccin.

Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse. Les vaccins thérapeutiques permettent eux d'assister l'organisme dans la lutte contre une maladie active. Ces derniers tiennent encore majoritairement de la recherche, mais pourraient bien révolutionner la prise en charge de certaines maladies jusqu'alors incurables (76).

Avant de s'intéresser aux problématiques de sécurité vaccinale, le développement de quelques principes d'immunologie, au fondement de la vaccination, est un préalable nécessaire pour permettre l'appréhension des liens entre modes d'action des vaccins, profils de risques et recommandations. Pour la suite, en l'absence de mention contraire, le terme « vaccin » fera référence aux vaccins prophylactiques anti-infectieux.

2.2. Principes d'immunologie

2.2.1. Système immunitaire

L'immunité est la faculté d'un organisme vivant à tolérer la présence de son propre matériel (« soi ») et à éliminer le matériel étranger (« non-soi »). Cette capacité discriminatoire prévient l'auto-immunité, par la régulation de la réponse immunitaire. D'autre part, elle protège l'organisme contre les menaces extérieures et intérieures :

- Micro-organismes : bactéries, virus, parasites, champignons et levures... ;
- Substances et cellules étrangères non pathogènes : toxines, venins, greffons, cellules transfusées... ;
- Cellules anormales de l'hôte : cellules cancéreuses...

Toute molécule reconnue par le système immunitaire comme étrangère constitue un antigène (Ag). C'est notamment le cas de la plupart des agents infectieux. Dans le cas où l'Ag est capable d'induire une réponse immunitaire, il est qualifié d'immunogène. Cette réponse se traduit normalement par la présence d'un anticorps (Ac) dirigé contre l'Ag, son élimination et le développement potentiel d'une mémoire immunologique (77,78).

L'immunité est obtenue de façon passive ou active par une immunisation qui peut être naturelle ou artificielle. Dans le cas de l'immunité active, deux concepts de défense sont définis : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Le système immunitaire d'un individu est formé par ces deux entités complémentaires qui présentent de nombreuses interactions majeures et sont en réalité non indépendantes (79) (Figure 9).

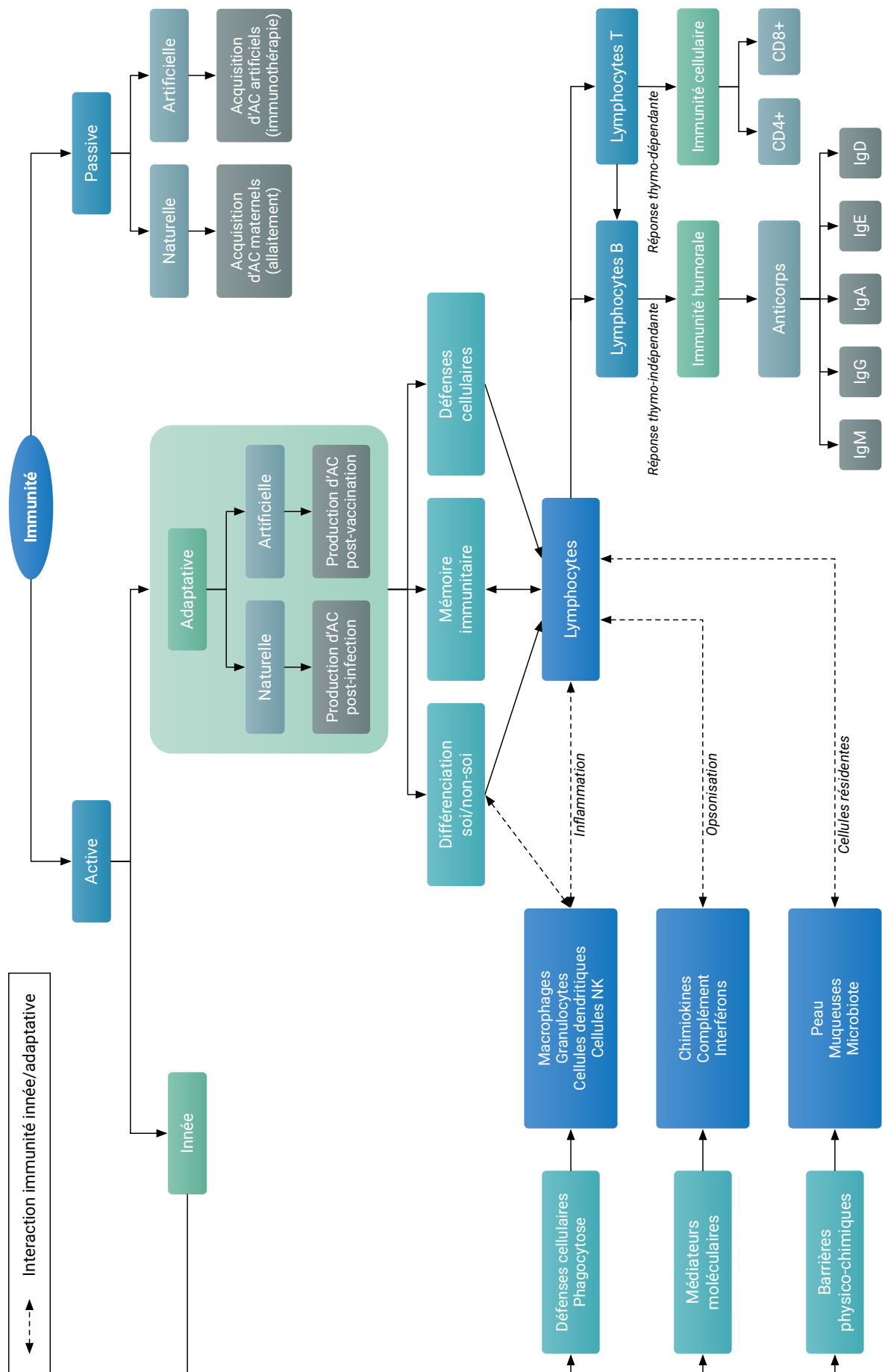


Figure 9 : Synthèse schématique du système immunitaire

2.2.2. Immunités active et passive

a) Immunité passive

L'immunité passive contre un pathogène est apportée par le transfert chez l'hôte d'anticorps produits par un animal ou un autre être humain. La protection conférée est immédiate, mais tend à s'affaiblir avec le temps et disparaît généralement en quelques semaines ou mois (80). Cette immunisation peut être naturelle, c'est le cas lorsqu'elle résulte du transfert d'anticorps de la mère à l'enfant ; ou artificielle, lorsque des préparations d'anticorps spécifiques d'un pathogène ou de toxines sont transférées à des individus non immunisés.

b) Immunité active

L'immunité active est le résultat de la stimulation directe du système immunitaire par un antigène, qui entraîne en retour l'activation des immunités innées et adaptatives, à l'origine d'une protection qui s'installe progressivement, mais durablement (80).

Une façon de développer activement une immunité contre un pathogène est de survivre à l'infection qu'il provoque. Il s'agit dans ce cas d'une immunisation naturelle, qui s'améliore au fur et à mesure que l'organisme est exposé de façon répétée au même type d'agent (80).

L'immunité active peut également être obtenue par la vaccination, il s'agit alors d'une immunisation artificielle. La stimulation du système immunitaire par les vaccins entraîne une réponse souvent similaire à celle produite par l'infection naturelle, mais sans soumettre le receveur à la maladie et à ses complications potentielles. Par ailleurs, de nombreux vaccins produisent une mémoire immunologique similaire à celle acquise grâce à la maladie naturelle (81).

2.2.3. Immunités innée et adaptative

a) Immunité innée

L'immunité innée, naturelle ou encore non spécifique est un mécanisme de défense qualifié d'antigène-non spécifique, disponible immédiatement et dans les heures qui suivent l'exposition de l'hôte à la plupart des agents étrangers. Cette immunité est basée sur un ensemble de dispositifs présents dès la naissance et génétiquement hérités (82). Elle est d'ailleurs très conservée au cours de l'évolution et retrouvée chez tous les êtres pluricellulaires (83).

En l'absence d'immunisation préalable, l'immunité innée représente la réponse initiale de l'organisme pour prévenir les infections et éliminer les agents pathogènes, avant l'entrée en action de l'immunité adaptative. Elle fait intervenir des dispositifs à la fois constitutifs : la barrière cutanéomuqueuse, la phagocytose ; inductibles : la réponse inflammatoire ; ou mixtes : certains peptides antibactériens. Toutefois, ceux-ci n'entraînent pas directement de mémoire immunologique, l'immunité innée est par conséquent incapable de reconnaître un pathogène auquel elle est réexposée (82,84).

Barrière cutanéomuqueuse

La première ligne de défense de l'organisme est anatomique, formée de la peau et des muqueuses. Ces barrières physiques, lorsqu'intactes, peuvent efficacement freiner l'entrée des pathogènes environnementaux de façon mécanique, entre autres par leur imperméabilité ou la desquamation. D'autres dispositifs à proximité de ces épithéliums établissent en parallèle des barrières physiologiques qui peuvent inhiber la prolifération de certains microbes. Il s'agit par exemple du pH acide gastrique et cutané, du système mucociliaire, de la température corporelle normale, d'enzymes ou de l'antagonisme bactérien du microbiote commensal (84,85).

Les agents pathogènes qui parviennent à traverser ces barrières vont déterminer une infection. Ils vont alors se confronter à une seconde ligne de défense, mise en jeu en deux temps, sous la forme d'une réponse innée immédiate puis induite précoce (84).

Réponse innée immédiate

L'immunité innée immédiate est opérante dans les quatre heures postexposition à un agent infectieux. Elle implique l'action de plusieurs classes d'effecteurs solubles préformés non spécifiques, qui vont pouvoir affaiblir voire éliminer un large éventail de pathogènes dès leur entrée dans l'organisme. Ces molécules circulent dans le sang, les sécrétions, le liquide extracellulaire et sont également retrouvées pour certaines dans différents épithéliums. Il s'agit notamment de peptides et enzymes antimicrobiens (défensines, lysozyme, phospholipase A2...) et du système du complément (84).

Système du complément

Le système du complément désigne un ensemble d'une trentaine de protéines principalement plasmatiques et membranaires. Leur synthèse est en majorité hépatique.

Ces protéines sont activées séquentiellement selon trois cascades biochimiques hautement régulées. Chacune peut être activée en l'absence d'anticorps, ce qui explique le rattachement de ce système à l'immunité innée (84,86).

Ces trois cascades conduisent toutes à la formation d'une C3 convertase qui va permettre la libération d'anaphylatoxines responsables des actions du complément. De cette façon, la détection, y compris de petites quantités d'agents pathogènes, produit une réponse rapide et fortement amplifiée à chaque étape (84,87).

La voie classique peut être activée à la surface de certains pathogènes ou cellules apoptotiques, soit par reconnaissance directe de ligands particuliers, soit par fixation à des complexes anticorps/antigènes (lien avec l'immunité adaptative). La voie des lectines est activée par fixation à des résidus glycaniques à la surface de certains pathogènes. Enfin, la voie alterne maintient en permanence un faible niveau d'activation du système, ce qui permet la fixation des protéines à des éléments constitutifs de la paroi de différents pathogènes (86,88) (Figure 10).

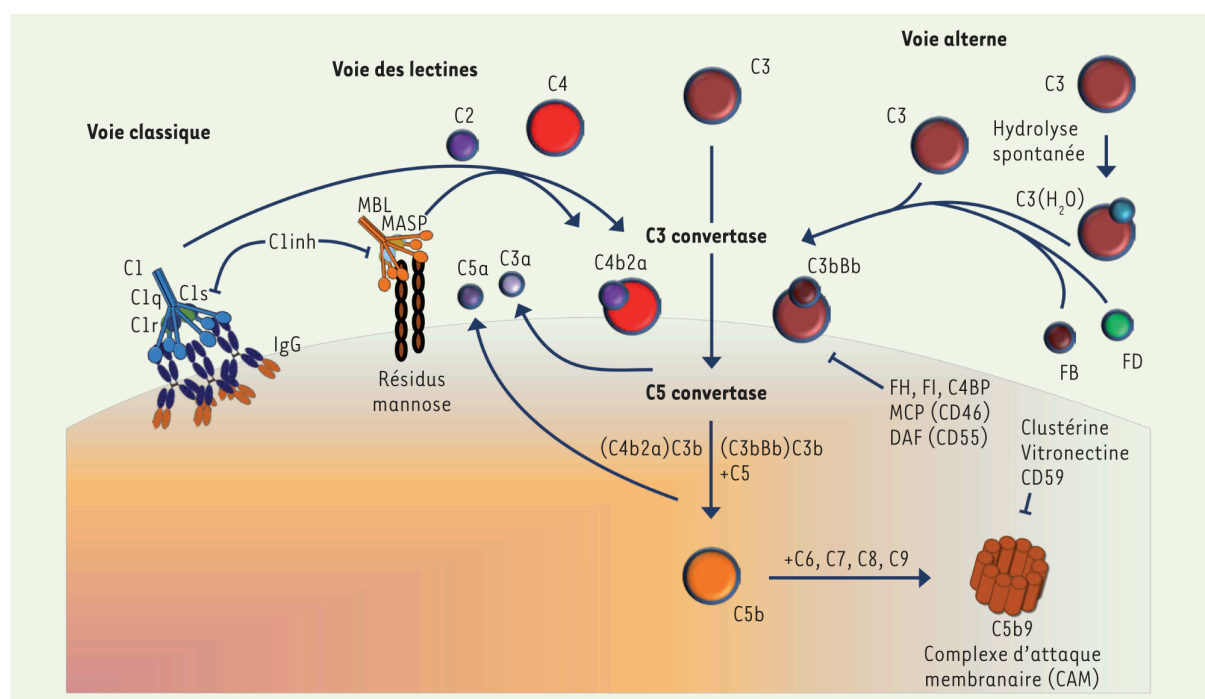


Figure 10 : Système du complément, protéines et voies d'activation (87)

Finalement, le système du complément protège l'organisme contre les infections en favorisant la phagocytose par l'opsonisation des pathogènes et en permettant leur lyse directe par la formation du complexe d'attaque membranaire. Il permet l'élimination

des complexes immuns et des corps apoptotiques par les cellules phagocytaires de la rate et du foie. Il participe à l'inflammation, notamment par la libération au cours de son activation d'anaphylatoxines qui possèdent d'importantes capacités chimiotactiques sur les cellules inflammatoires. Par ailleurs, il initie la réponse adaptative par le recrutement des lymphocytes. Cependant, il peut également favoriser le développement de maladies auto-immunes lorsque ses systèmes de régulation sont défectueux et ciblent des éléments du soi (82,86).

En cas d'échappement de l'agent pathogène à ces effecteurs, se met en place une réponse à médiation cellulaire qui implique l'activation de cellules immunitaires innées et le déclenchement d'un processus inflammatoire. Cette réponse est qualifiée d'immunité innée induite précoce. Elle est opérationnelle entre 4 à 96 heures après l'exposition de l'hôte à l'agent infectieux (84).

Réponse innée induite précoce

Les cellules résidentes de l'immunité innée (mastocytes, macrophages et cellules dendritiques tissulaires), les cellules *natural killer* (NK), les granulocytes et diverses autres cellules (fibroblastes, myocytes, cellules épithéliales) expriment à leur surface des récepteurs du soi appelés PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Les PRR sont des groupes de récepteurs membranaires, cytoplasmiques ou solubles, dont les gènes encodés dans la lignée germinale ne sont pas polymorphes. Ils sont donc identiques au sein d'une même espèce. Il s'agit par exemple de récepteurs *scavengers*, Toll ou NOD... (84,89).

Tous les micro-organismes pathogènes expriment quant à eux des signaux pathogéniques caractéristiques appelés PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). Ces motifs sont conservés au sein d'un même taxon. Il s'agit par exemple de composants des parois bactériennes ou d'acides nucléiques bactériens et viraux (89,90).

La reconnaissance spécifique de PAMP par des PRR engage l'activation des cellules phagocytaires (macrophages, granulocytes et cellules dendritiques) qui libèrent en plus des médiateurs de l'inflammation (histamine, cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, dérivés lipidiques...). Ceux-ci sont responsables de l'activation des cellules endothéliales et de l'initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire. L'état d'inflammation induit permet le recrutement sur le site de l'infection de nouveaux phagocytes et aux

cellules immunitaires circulantes de pénétrer du sang vers les tissus lésés. De plus, ces lignées cellulaires vont pouvoir activer les lymphocytes par la présentation des antigènes capturés, réalisant là encore le lien avec l'immunité adaptative (84,90) (Figure 11).

Les PRR sont également capables de reconnaître des signaux de dangers DAMP (*Danger Associated Molecular Pattern*) exprimés par des cellules endommagées par exemple en cas de lésions cancéreuses, de contact avec des irritants chimiques ou de perturbations physiques. L'inflammation induite dans ces cas est alors stérile (90).

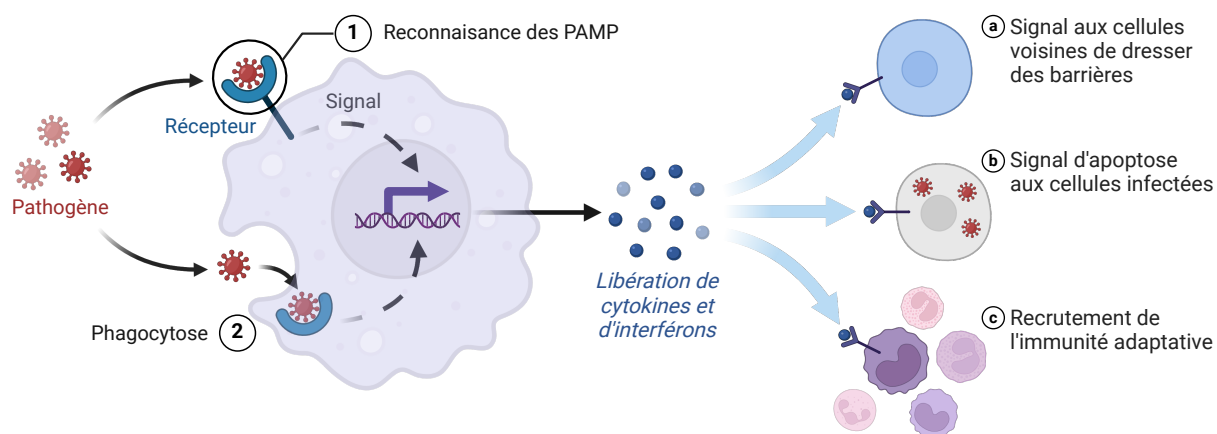


Figure 11 : Immunité innée, ligne de défense cellulaire (91)

Ainsi, bien que relative et sans commune mesure avec le très haut niveau de spécificité de la réponse adaptative, il apparaît contrairement à l'idée communément admise, que la reconnaissance par les cellules immunitaires innées d'un nombre limité de composants étrangers, mais partagés par de nombreux micro-organismes, instaure un premier degré de spécificité de la réponse. La réponse innée n'est donc en réalité pas non spécifique, mais antigène-non spécifique. Un macrophage peut par exemple détecter la présence d'un virus, mais ne reconnaît pas la nature exacte de la souche virale (82,90).

L'immunité innée est essentielle car elle permet l'élimination relativement rapide d'un agent pathogène, à condition qu'il soit peu agressif et pénètre en faible quantité dans l'organisme. Elle n'est toutefois pas suffisante, car sa capacité d'action reste limitée et localisée au site de l'infection. Par ailleurs, la défaillance de ses systèmes de régulation peut entraîner le développement de maladies inflammatoires aiguës ou chroniques ainsi que des phénomènes de tolérance (absence de réaction face à des Ag) ou de rupture de tolérance (attaque des Ag du soi, à l'origine d'une auto-immunité) (82).

Une réponse immunitaire additionnelle est donc indispensable, c'est pourquoi les effecteurs de l'immunité innée contribuent en plus à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative, très spécifique et puissante, mais active plus tardivement.

b) Immunité adaptative

L'immunité adaptative, également qualifiée d'acquise, est opérationnelle en moyenne 96 heures après la présentation d'un agent infectieux aux composants de l'immunité innée (84).

Cette immunité se développe tout au long de la vie d'un individu. Elle est initiée dans les organes lymphoïdes secondaires : la rate et les ganglions lymphatiques ; ainsi que dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), dont les plaques de Peyer au niveau intestinal (84) (Figure 12).

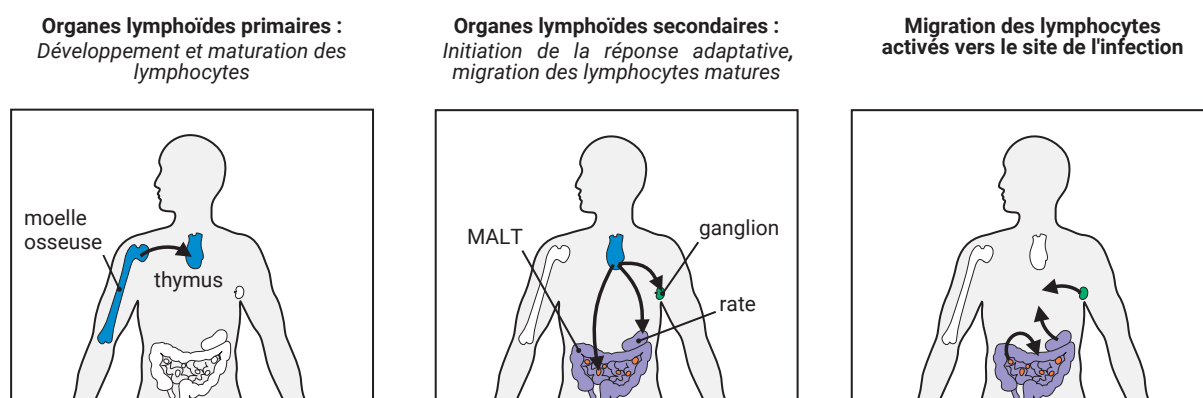


Figure 12 : Initiation de la réponse immunitaire adaptative, d'après Murphy et al. (84) avec la permission de Taylor and Francis

Cette troisième ligne de défense met en jeu à la fois les lymphocytes B (LB) qui sont responsables d'une réponse humorale ; et les lymphocytes T (LT), responsables d'une réponse cellulaire. Ces derniers sont de deux types, les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+ ou *T Killer*) et les lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+ ou *T Helper*) (84).

L'immunité adaptative est mobilisée de façon plus retardée du fait du temps nécessaire à la différenciation des lymphocytes B activés, qui atteint son maximum deux semaines environ après l'exposition à l'antigène (92). En revanche, contrairement à la réponse innée, l'immunité acquise est dépendante et généralement très spécifique d'un organisme ou d'un groupe d'organismes étroitement apparentés (84).

De plus, la réponse adaptative induit directement une mémoire immunologique. Qualifiée de réponse anamnétique, celle-ci permet la persistance d'une protection après l'exposition à un antigène, parfois pendant de nombreuses années, voire la vie entière. Cette réponse est obtenue par une différenciation accélérée des cellules mémoires en cellules effectrices en cas de réexposition à un antigène (84).

Comme évoqué précédemment, l'immunité adaptative se manifeste par deux types de réponses immunitaires : humorale et cellulaire. La principale différence entre ces deux types de réponses réside dans leurs effecteurs, car dans la réalité, elles sont totalement interdépendantes. Il est démontré que la plupart des antigènes naturels et des vaccins entraînent les deux types, c'est-à-dire à la fois la production de lymphocytes B et de lymphocytes T (65). Toutefois, selon le type de vaccin administré, la proportion de chaque type de réponse varie, c'est pourquoi les distinguer est utile à l'évaluation de la réponse postvaccinale.

Réponse humorale

L'immunité humorale est principalement dirigée contre les agents extracellulaires, c'est-à-dire avant qu'ils ne pénètrent dans les cellules. Ce type de réaction immunitaire est déclenché par des antigènes qui stimulent directement les lymphocytes B sans la participation des lymphocytes T. Ils sont appelés antigènes T indépendants (ou thymo-indépendants) (88,93).

Les lymphocytes B sont activés par les antigènes qui leur sont présentés. Cela se traduit par leur expansion clonale qui aboutit à leur différenciation en plasmocytes ou en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes sont responsables de la production et de la ségrégation des immunoglobulines (Ig) qui sont des anticorps solubles (88) (Figure 13).

Les IgM sont principalement produites lors de la réponse primaire à l'antigène, les IgG lors de la réponse secondaire. D'autres isotypes, IgA, IgE ou IgD sont également retrouvés en fonction des stimuli et des localisations, dans des proportions variables (88).

Des phénomènes de commutation isotypique et de maturation d'affinité entraînent l'adaptation des immunoglobulines aux antigènes en présence. Chaque isotype possède des propriétés effectrices différentes. Il peut s'agir entre autres de l'opsonisation de l'Ag pour la phagocytose, de l'activation du système du complément, ou de l'agglutination (capacité à se fixer sur les glycoprotéines responsables de la fixation d'un virus à une cellule). Toutes destinées à neutraliser et détruire les agents infectieux (88).

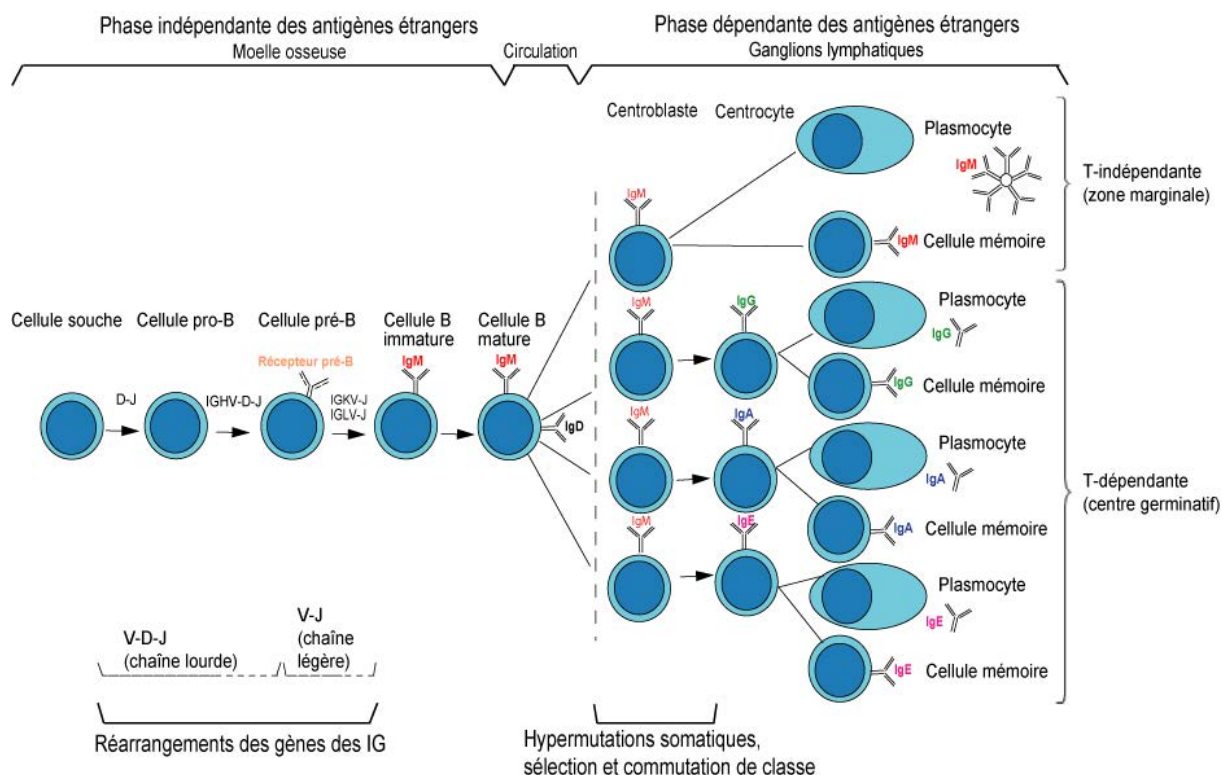


Figure 13 : Différenciation des lymphocytes B (94) (CC BY-NC-ND)

Au total, la réponse humorale protège l'organisme de façon spécifique contre un large spectre de pathogènes. Cette réponse est par ailleurs assez durable, d'une part, car certains plasmocytes peuvent migrer dans la moelle osseuse et continuer à sécréter de façon prolongée de petites quantités d'anticorps, d'autre part, car lors d'une nouvelle exposition à un antigène, les lymphocytes B mémoire sont en mesure de se différencier rapidement pour fournir des quantités importantes d'anticorps et rétablir la protection.

Sans réexposition, la protection humorale s'affaiblit naturellement avec le temps. En effet, les plasmocytes possèdent une durée de vie limitée, car ils ne se divisent plus après leur différenciation. La disparition progressive des plasmocytes conduit finalement à la diminution des anticorps circulants (80).

C'est l'une des raisons pour lesquelles la vaccination recherche la stimulation du développement des plasmocytes à vie longue et des lymphocytes B mémoire. Dans le contexte vaccinal, la durée de la persistance des anticorps est directement liée au titre d'anticorps atteint après l'administration du vaccin. La mesure des anticorps sériques est ainsi un moyen d'évaluer la réponse immunitaire humorale aux vaccins (80).

Réponse cellulaire

L'immunité cellulaire est principalement dirigée contre les agents infectieux intracellulaires. Cette réponse se déclenche en parallèle de la réponse humorale, au moyen d'antigènes qui nécessitent des lymphocytes T auxiliaires pour stimuler les lymphocytes B et entraîner la production d'anticorps. Ils sont donc appelés antigènes T dépendants (ou thymodépendants) (80).

Presque toutes les cellules nucléées de l'organisme sont en mesure d'exprimer à la surface de leurs membranes des chaînes polypeptidiques de l'agent étranger. Celles-ci s'associent systématiquement au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I et de type II uniquement pour les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA) (Figure 14), permettant l'activation des LT, effecteurs de l'immunité cellulaire. Le CMH I réagit avec les LT CD8+, tandis que le CMH II réagit avec les LT CD4+ naïfs (84).

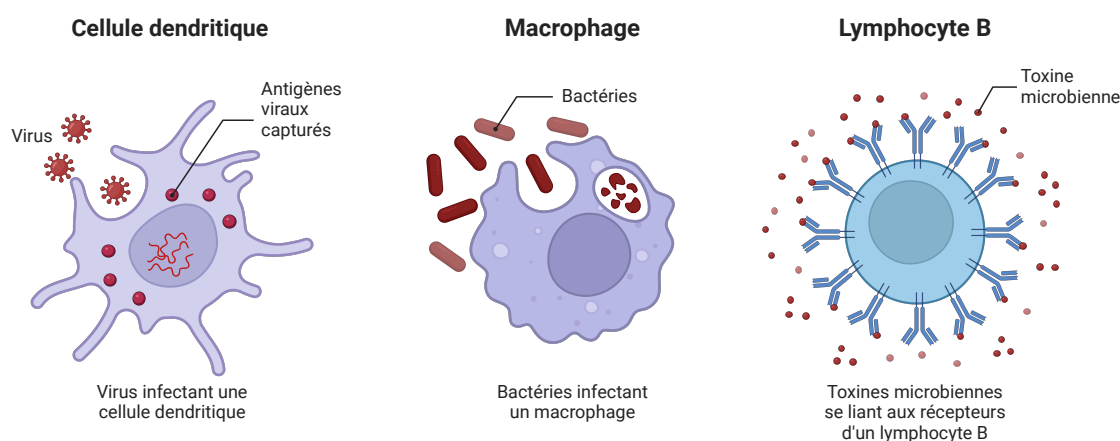


Figure 14 : Cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA) (91)

L'activation des lymphocytes T CD8+ permet leur différenciation en LT CD8+ cytotoxiques, qui peuvent entraîner directement la mort des cellules infectées, et en LT CD8+ mémoire.

Les lymphocytes T CD4+ se différencient d'une part en LT CD4+ mémoire, et d'autre part en différents sous-types selon les cytokines sécrétées, les deux principaux étant les LT CD4+ Th1 et Th2. Les premiers produisent principalement l'interféron gamma, qui va permettre d'accroître la présentation des peptides antigéniques aux LT CD8+ cytotoxiques et d'activer les macrophages. Les seconds produisent surtout des interleukines, qui ont la propriété de pouvoir induire la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et donc la production d'immunoglobulines (84) (Figure 15).

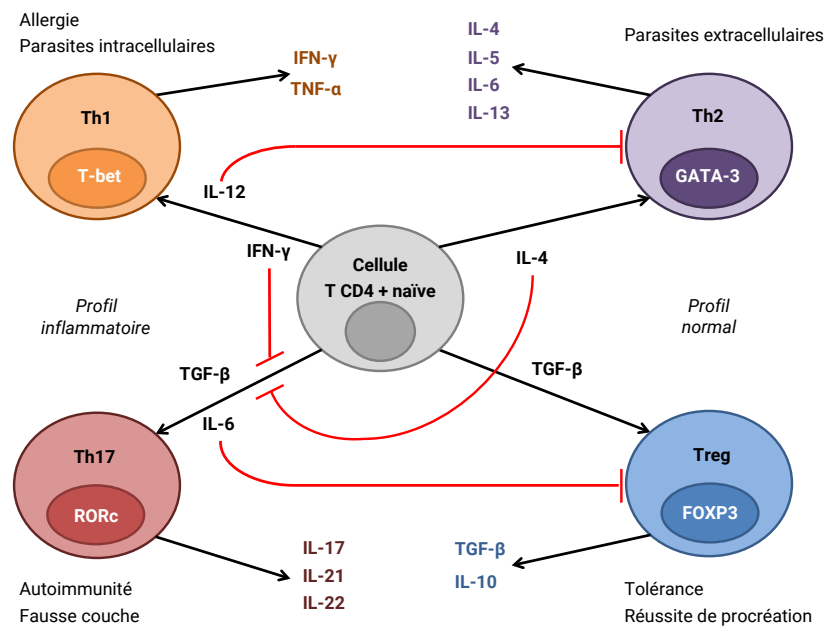


Figure 15 : Différenciation des lymphocytes T, d'après Figueiredo et al. (95), avec la permission de Wiley-Blackwell

En ce qui concerne la vaccination, les antigènes vaccinaux T-dépendants semblent globalement plus efficaces. La réponse cellulaire engendrée est plus puissante et induit une production de lymphocytes mémoires plus importante, ce qui allonge la durée de la protection vaccinale (65). Cependant, contrairement à la réponse humorale, la réponse immunitaire cellulaire aux vaccins est plus difficile à mesurer (80).

Comme l'immunité humorale, l'immunité cellulaire peut protéger un individu même en l'absence d'anticorps décelables, les lymphocytes mémoires ayant une durée de vie très longue, estimée à plusieurs décennies (80).

2.2.4. Immunité collective

Selon la théorie de l'immunité de groupe, ou collective, la chaîne de transmission d'une maladie infectieuse peut difficilement se maintenir lorsqu'une grande partie de la population est immunisée. En d'autres termes, un sujet infecté introduit dans une population dans laquelle l'immunisation dépasse un certain seuil, n'est plus en mesure de transmettre le pathogène car il rencontre trop de sujets protégés (96).

Plus la proportion d'individus immunisés dans une population est élevée, moindre est la probabilité qu'une personne à risque entre en contact avec l'agent infectieux. Cette immunité collective peut être atteinte par l'infection naturelle ou par la vaccination si elle est disponible, il s'agit d'ailleurs de l'un de ses bénéfices secondaires (97).

Cette immunité collective est donc particulièrement importante pour la prise en charge des maladies infectieuses, d'autant plus lorsqu'un vaccin existe. Elle permet en effet de protéger tout un chacun, y compris des individus pour lesquels la vaccination n'est pas recommandée, car ils souffrent par exemple d'allergies graves, ou car leurs systèmes immunitaires sont affaiblis ou défaillants du fait d'affections (98).

La proportion d'individus immunisés ou à vacciner dans une population au-delà de laquelle une maladie ne peut plus persister est mesurable. Elle constitue le seuil d'immunité collective. Sa valeur est fonction du nombre de reproduction de base de la maladie (R_0) :

$$\text{Seuil d'immunité collective} = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \cdot 100 \quad (1)$$

Le R_0 correspond au nombre d'individus dans une population complètement naïve immunologiquement pour une maladie, qu'un sujet unique va infecter après contact (99) (Figure 16).

Contrairement à de nombreuses idées reçues et largement répandues, le R_0 n'est donc pas une mesure de la gravité d'une maladie infectieuse ou de la vitesse à laquelle un agent pathogène se propage dans une population. C'est une estimation de la contagiosité d'une maladie, qui dépend à la fois de caractéristiques biologiques propres à chaque agent pathogène et de comportements humains au cours de sa propagation (100).

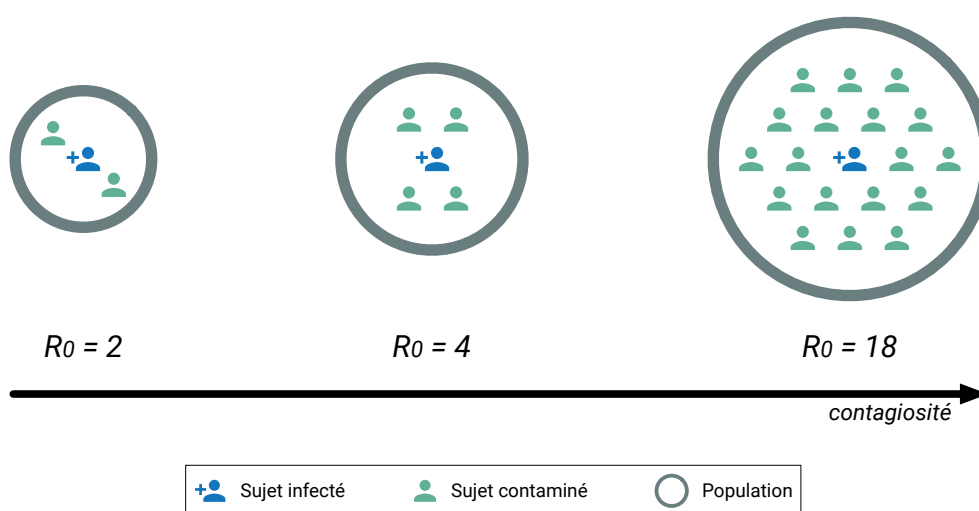


Figure 16 : Représentation schématique du nombre de reproduction de base (R_0)

Si $R_0 > 1$, la maladie présente un potentiel de propagation dans la population d'autant plus élevé que R_0 est grand ; plus ce nombre est élevé, plus le risque épidémique est important. À l'inverse, si $R_0 < 1$, la maladie se propagera d'autant plus difficilement au sein de la population que le R_0 est faible ; plus ce nombre est proche de zéro, plus la probabilité d'extinction de la maladie est importante (99).

Bien que des exceptions puissent exister, il est déterminé pour la plupart des maladies infectieuses qu'un foyer épidémique tend à persister si $R_0 > 1$, et tend à s'éteindre si $R_0 < 1$ (101). Par ailleurs, plus le R_0 de la maladie infectieuse est élevé, plus le seuil d'immunité collective est élevé et donc plus la proportion de la population qui doit être immunisée pour éliminer l'infection doit être grande (99).

En pratique, il peut être extrêmement difficile de calculer le nombre de cas infectés au cours d'une épidémie, même en utilisant la surveillance active ou le suivi des contacts, et il est rare que les systèmes de collecte de données soient suffisants pour capturer les premiers stades d'une épidémie, moment où le R_0 peut être mesuré le plus précisément. Par conséquent, le R_0 est presque toujours évalué rétrospectivement à partir de données séroépidémiologiques ou à l'aide de modèles mathématiques théoriques (100).

Quelles que soient les maladies, les estimations de la valeur R_0 sont généralement calculées en fonction de trois paramètres : la fréquence des contacts entre individus (κ), la proportion de sujets infectés après contact (h), et la durée de la contagiosité (D) :

$$R_0 = \kappa \cdot h \cdot D \quad (2)$$

Des paramètres supplémentaires peuvent être ajoutés pour décrire des cycles de transmission plus complexes (99).

Compte tenu de tous ces éléments, il est important de garder à l'esprit que la contagiosité de différents agents infectieux historiques, émergents ou réémergents ne peut être comparée objectivement sans recalculer le R_0 avec les mêmes hypothèses de modélisation, en particulier lorsque la dynamique de propagation de l'épidémie présente de fortes disparités régionales. C'est pourquoi certaines des valeurs R_0 communément rapportées dans la littérature pour des épidémies anciennes peuvent ne pas être valables pour les flambées actuelles de la même maladie infectieuse (100) (Figure 17).

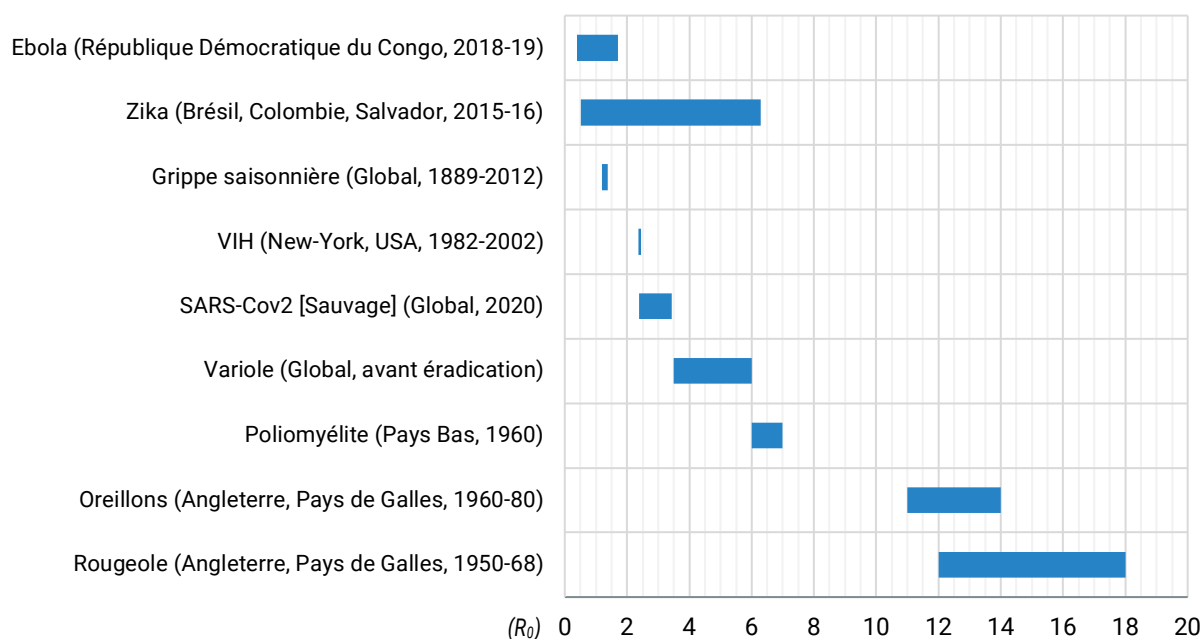


Figure 17 : Estimations du nombre de reproduction de base (R_0) pour différentes épidémies virales (100,102-109)

Lorsqu'une partie de la population commence à être immunisée, notamment s'il existe un vaccin, le R_0 que l'on vient de décrire, qui est théorique, n'est plus exploitable. C'est le taux effectif R_e (ou R_t) qui est utilisé. Ce dernier varie dynamiquement au fur et à mesure de l'augmentation du nombre de sujets immunisés dans la population (100). Le calcul du R_e est donc obtenu par des modèles mathématiques bien plus complexes (110).

À partir du moment où la vaccination est disponible, des paramètres additionnels tels que l'efficacité du vaccin, la couverture vaccinale en population générale, ainsi que la couverture dans la population exposée au risque doivent être intégrés. La théorie et la pratique montrent qu'une maladie disparaît habituellement avant que le taux de vaccination d'une population n'atteigne 100 % (81).

2.3. Base immunologique de la vaccination

L'objectif recherché à la suite de l'administration d'un vaccin est le développement par l'individu d'une réponse immunitaire primaire qui mime une primo-infection. Compte tenu des différents types d'immunités que nous venons d'évoquer, cette réponse initiale est lente à intervenir. Les antigènes présents dans la préparation vaccinale vont être capturés par les CPA au site d'injection, avant d'être transportés jusqu'aux ganglions lymphatiques afin d'y être présentés aux LT CD4+. Ces derniers activent toute la chaîne de l'immunité adaptative, ce qui permet l'élimination des antigènes en 3 à 5 jours (76).

Comme nous l'avons vu précédemment, à la fin de cette réponse immunitaire, la majorité des cellules effectrices meurent, mais les LB et LT mémoires spécifiques de la préparation antigénique subsistent. Seules les cellules B et T les plus hautement spécifiques d'antigènes, produites par maturation d'affinité, seront sélectionnées pour devenir des cellules à mémoire, dont la durée de vie très longue leur permet généralement d'être détectables pendant plusieurs années. Le développement de ces cellules est l'un des objectifs principaux de la vaccination.

En effet, ce petit groupe de cellules mémoires est conservé à l'état quiescent, mais facilement activable (111). Les cellules T mémoire atteignent leur titre le plus élevé deux à six semaines après l'inoculation ; les cellules B mémoire au bout de dix à quinze semaines (112). Une fois leur maximum atteint, leur niveau décroît lentement, c'est ce qui explique la nécessité dans certains cas de rappels vaccinaux.

Lors d'une exposition ultérieure à un antigène de l'agent exogène, les lymphocytes mémoires vont pouvoir être réactivés très rapidement. Le délai de mise en place de cette réponse secondaire peut être suffisamment raccourci pour assurer la protection du sujet et empêcher l'apparition de manifestations cliniques infectieuses. La réponse immunitaire secondaire qui suit cette réactivation est qualifiée d'anamnétique. Elle est plus rapide, plus intense, et voit s'exprimer principalement des IgG, dont la spécificité pour les Ag cibles est plus grande (80) (Figure 18).

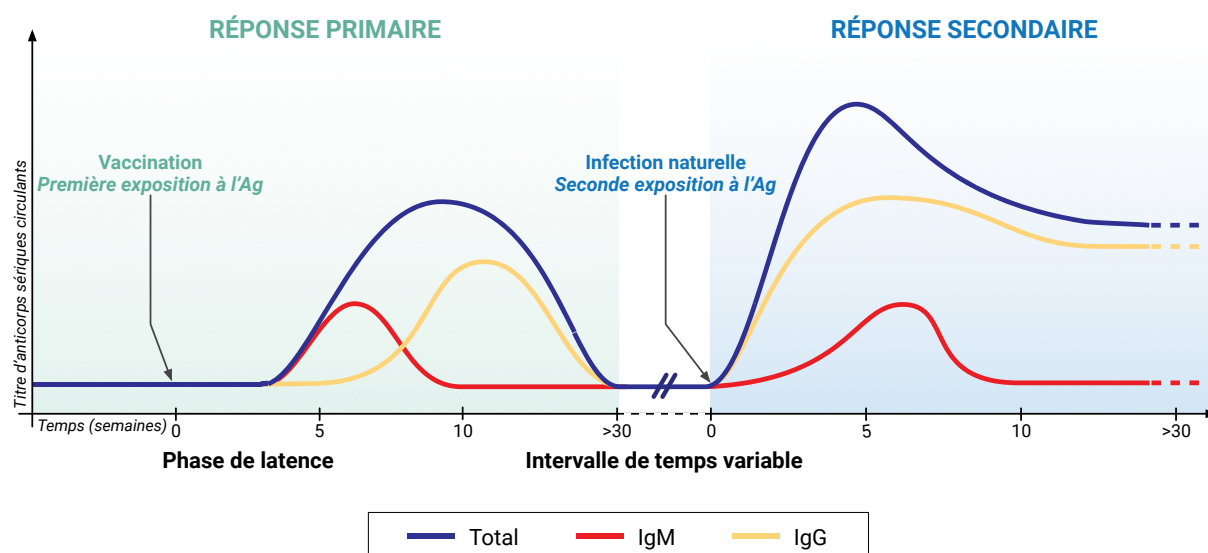


Figure 18 : Cinétique des anticorps lors de la réponse vaccinale (88)

L'immunité du sujet vacciné est stimulée naturellement tout au long de sa vie, par l'exposition aux agents infectieux, qu'il s'agisse de personnes infectées ou de porteurs asymptomatiques, et artificiellement par les vaccinations de rappel, le cas échéant. Cela étant, il est à noter que tous les vaccins n'entraînent pas de réponse anamnétique en cas de revaccination, c'est notamment le cas des vaccins polysaccharidiques (113).

2.4. Les maladies évitables par la vaccination

Aujourd'hui, toutes les maladies infectieuses pour lesquelles il existe un vaccin ont vu leur prévalence être réduite considérablement, mais aucune d'elles n'a été éradiquée depuis la variole (65).

Les programmes de vaccination et les recommandations vaccinales sont mis en œuvre par les États et par l'OMS. Ils peuvent ne concerner que certaines catégories de populations, par exemple exposées à un risque particulier, les voyageurs ou des professions spécifiques (69).

Les différentes plateformes vaccinales disponibles en 2023 pour prévenir des maladies infectieuses sont présentées en fonction de la cible dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Maladies évitables par la vaccination en 2023 (114,115)

	Maladies	Plateformes vaccinales
Cibles bactériennes et parasitaires	Anthrax	VVA VSU protéique
	Botulisme	Anatoxine
	Choléra	VI ± protéine recombinante VSU à protéine recombinante
	Coqueluche	VSU protéique
	Diphtérie	Anatoxine
	Fièvre typhoïde	VSU polysidique non conjugué
	Infections invasives à méningocoque	A, C, W135, Y : VSU polysidique conjugué VSU polysidique non conjugué B : VSU à protéine recombinante
	Leptospirose	VI
	Méningite à <i>Haemophilus influenza B</i> (Hib)	VSU polysidique conjugué
	Méningites, pneumonies et septicémies à pneumocoque	VSU polysidique conjugué (13 valences) VSU polysidique non conjugué (23 valences)
	Paludisme (<i>P. falciparum</i>)	VSU VLP
	Tétanos	Anatoxine
	Tuberculose	VVA

Tableau 2 (continué) : Maladies évitables par la vaccination en 2023 (114,115)

	Maladies	Plateformes vaccinales
Cibles virales	Dengue	VVA recombinant chimérique
	Ebola	VVA recombinant à vecteur viral
	Encéphalite à tiques	VI
	Encéphalite japonaise	VI VVA recombinant chimérique
	Fièvre jaune	VVA
	Grippe saisonnière	VSU protéique VSU � protéine recombinante VVA (nasal)
	Hépatite A	VI
	Hépatite B	VSU � protéine recombinante
	Hépatite E	VSU � protéine recombinante
	Papillomavirus humain (HPV)	VSU VLP
	Poliomyélite	VI VVA (oral)
	Rage	VI
	Rotavirus	VVA (oral)
	Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	VVA
	SARS-CoV-2	VVA VI VVA recombinant à vecteur viral VARNm VSU � protéine recombinante VSU VLP
	Varicelle	VVA
	Variole	VVA
	Zona	VVA VSU � protéine recombinante

VVA : vaccin vivant atténué ; VI : vaccin inactivé entier ; VSU : vaccin sous-unitaire ; VARNm : vaccin ARNm ; VLP : pseudoparticule virale.

3. Les vaccins

3.1. Définitions

Selon la définition générale du médicament (I:B-1 ci-dessus), les vaccins sont des médicaments au sens légal du terme, en conformité avec chacune des définitions par présentation et par fonction. Par ailleurs, les vaccins sont des médicaments biologiques, et plus précisément encore des médicaments immunologiques (22).

Le vaccin peut être défini comme une préparation biologique antigénique préparée en laboratoire, administrée pour induire et stimuler l'immunité adaptative d'un organisme vivant, par la formation d'anticorps spécifiques et d'une mémoire immunologique, afin de le protéger contre une ou plusieurs maladies et leurs séquelles potentielles (68,116,117).

Les vaccins peuvent être monovalents, multivalents (ou polyvalents) ou combinés. Un vaccin monovalent contient une seule souche d'un seul antigène, tandis qu'un vaccin multivalent contient deux ou plusieurs souches (ou sérotypes) du même antigène. Un vaccin combiné contient deux ou plusieurs antigènes différents.

Les types de vaccins et leurs formulations ont une incidence sur la façon dont ils sont utilisés, stockés et administrés. Cela présente une importance en vaccinovigilance, car ces caractéristiques influent directement sur les profils de risques et leur gestion.

3.2. Composition

Les vaccins sont des milieux complexes composés d'un ou plusieurs antigènes, d'excipients et potentiellement de résidus, dont la présence est conditionnée par le mode de production. La formulation vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants qui entrent dans la composition finale afin de disposer d'un médicament sûr, efficace et stable, pouvant être fabriqué à une échelle industrielle (118).

3.2.1. Antigène (ou immunogène)

La préparation antigénique constitue le principe actif du vaccin. Elle est composée d'éléments de nature variable, dénués de caractère pathogène, pour ne conserver que leur capacité à induire une réponse immunitaire adaptative active.

3.2.2. Excipients

Les excipients sont des substances différentes de la préparation antigénique qui ont pour objectif de faciliter la préparation, l'administration ou la réponse au vaccin.

Le premier excipient est le liquide de suspension. Il est toujours présent. Son rôle est de maintenir tous les composants du vaccin sous forme liquide. Il peut s'agir d'une solution saline, d'eau PPI ou de milieux plus complexes tels que le milieu 199 de Hanks.

En plus, trois autres types d'excipients peuvent être retrouvés : les agents de conservation, les agents de stabilisation, et les adjuvants. Ils sont présents ou non selon les types de vaccins (119).

a) Agents de conservation

L'objectif des agents de conservation est d'empêcher la contamination du vaccin par des pathogènes indésirables au cours de la production ou du stockage. Cela est particulièrement nécessaire pour les flacons multidoses. Les principales substances utilisées sont le formaldéhyde, le 2-phénoxyéthanol et le glutaraldéhyde (119).

b) Agents de stabilisation

Les agents de stabilisation garantissent le maintien de la qualité du vaccin pendant et après sa production. Ils sont utilisés tout au long du procédé de fabrication pour empêcher la dégradation des antigènes, puis pour prévenir leur adhérence aux parois des flacons, ce qui réduirait l'immunogénicité.

Les principaux agents de stabilisation sont des protéines (albumine ou sérum bovins, albumine humaine, gélatine), des acides aminés (glycine), des sucres (lactose, sorbitol, saccharose), des polysorbates et l'édétate de sodium (69,119).

c) Adjuvants

Les adjuvants vaccinaux possèdent une activité immunostimulante sans être immunogènes. Ils sont ajoutés à la préparation antigénique pour accélérer, augmenter et prolonger son immunogénicité. Cela autorise l'administration d'une moindre quantité d'antigènes pour obtenir une réponse vaccinale convenable, et donc de diminuer les doses. Au total, en plus d'un intérêt pratique et économique, cela permet également d'obtenir une réponse immunitaire chez les faibles répondeurs (sujets immunodéprimés,

âgés...) (120,121). Les vaccins suffisamment immunogènes ne nécessitent pas l'ajout d'adjuvants.

Sur le plan chimique, les adjuvants sont un groupe de composants très hétérogène. Il en existe aujourd'hui plus d'une centaine, qui peut être séparée en deux catégories : aluminiques et non aluminiques (122).

Pour les adjuvants aluminiques, l'ensemble des données disponibles conduisent aujourd'hui les experts à considérer les sels d'aluminium comme un adjuvant de choix pour augmenter l'efficacité des vaccins dirigés contre des pathogènes requérant des taux importants d'anticorps (123). Les sels d'aluminium figurent parmi les adjuvants les plus utilisés chez l'humain dans le monde, avec un recul d'utilisation de plus de 90 années et des centaines de millions de doses injectées (122).

Pour les adjuvants non aluminiques, on différenciera les adjuvants particuliers, notamment les adjuvants minéraux, les liposomes, les émulsions huile/eau, des molécules immunostimulantes. Ces différents adjuvants sont l'objet de nombreuses recherches, d'autant plus compte tenu des préoccupations persistantes d'une partie du grand public vis-à-vis des dérivés aluminiques (124).

La potentialisation de la réponse immunitaire par l'adjuvant est non spécifique et serait rendue possible par la formation d'un dépôt d'antigènes au site d'administration, qui engendrerait une réaction inflammatoire à l'origine du recrutement facilité des cellules immunitaires (125). C'est pourquoi les PAMP peuvent être utilisés comme adjuvants (126). Une autre hypothèse serait que l'adsorption de l'antigène sur l'adjuvant ralentisse sa fuite. Cela aurait pour conséquence d'augmenter la durée du contact entre antigène et système immunitaire, et donc de maximiser l'activation des CPA professionnelles et la sécrétion de certaines cytokines (81).

d) Résidus de fabrication

Bien que le produit final soit purifié, différents résidus de fabrication issus des milieux de culture peuvent être retrouvés, à l'état de traces, selon le mode de production du vaccin. Il s'agit le plus souvent de protéines et d'antibiotiques qui sont employés pour éviter les proliférations bactériennes dans les cultures, particulièrement la néomycine, la polymyxine B ou la gentamicine (69,119).

3.3. Types de vaccins

Les différents types de vaccins sont déterminés par l'origine de l'antigène utilisé pour déclencher la réponse immunitaire.

3.3.1. Plateformes vaccinales conventionnelles

La grande majorité des vaccins autorisés chez l'humain actuellement sont basés sur des plateformes conventionnelles, c'est-à-dire virales ou protéiques.

a) Vaccins viraux

Vaccins vivants atténués

La préparation antigénique est composée d'agents pathogènes entiers qui ont été atténués en laboratoire (Figure 19). Ils se répliquent dans l'organisme de l'individu vacciné, mais insuffisamment pour entraîner des symptômes de la maladie cible ou très modérément (81). Ce sont des vaccins naturellement peu stables et fragiles ce qui complexifie leur chaîne logistique (127).

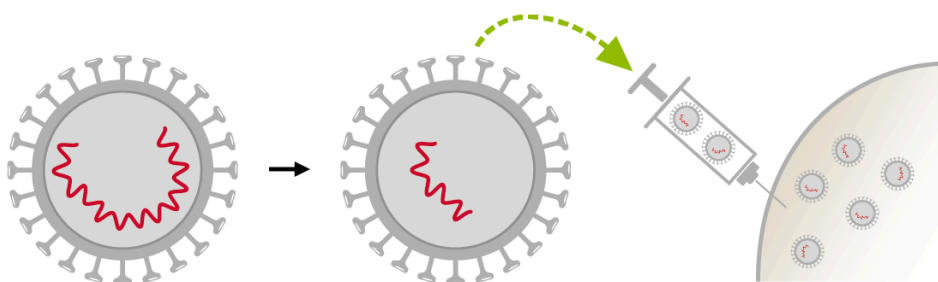


Figure 19 : Vaccin vivant atténué (128)

Les vaccins vivants atténués (VVA) induisent en général une excellente réponse immunitaire y compris à faible dose, grâce à une stimulation antigénique continue et à la réplication systémique de l'agent entier. Cela laisse le temps à l'organisme vacciné de produire des lymphocytes mémoire. Pour autant, les VVA peuvent être ciblés par des anticorps circulants, ce qui peut empêcher l'immunité active de se développer (81).

Les caractéristiques de l'immunisation par un VVA sont donc très proches de celle qui fait suite à une infection par l'agent pathogène sauvage, et ils n'exigent en principe pas de rappel. Ces vaccins sont souvent bon marché, ce qui n'est pas négligeable dans les pays à faibles revenus (69).

Vaccins à germes entiers inactivés

Les vaccins inactivés sont comme les VVA constitués d'agents pathogènes entiers, à la nuance près que dans ce type, ceux-ci ont été rendus défectifs par des processus physiques ou chimiques qui les empêchent d'entraîner toute infection. Les vaccins inactivés sont théoriquement plus stables que les VVA (81) (Figure 20).

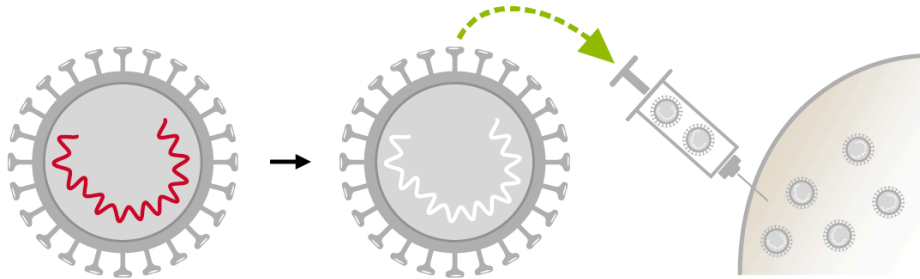


Figure 20 : Vaccin à germe entier inactivé (128)

Du fait de l'inactivation, la réponse vaccinale induite par ces vaccins est plus faible qu'avec les VVA. Elle peut même ne pas exister. Habituellement surtout humorale, avec peu ou pas de réponse cellulaire, les titres d'anticorps diminuent progressivement avec le temps. En principe, la première dose ne fait que sensibiliser le système immunitaire et la réponse protectrice ne se développe qu'après l'administration d'une à plusieurs doses de rappels ultérieures (81).

Contrairement aux VVA, les vaccins inactivés ne sont habituellement pas affectés par les anticorps maternels circulants et induisent une réponse immunitaire chez les nourrissons (81).

b) Vaccins sous-unitaires

Dans les vaccins sous-unitaires, seuls les fragments antigéniques susceptibles d'entraîner une réponse immunitaire sont inclus dans la préparation antigénique. Ils sont donc dénués de tout pouvoir pathogène et présentent une excellente stabilité (69).

L'immunogénicité des vaccins sous-unitaires est plus spécifique qu'avec les VVA ou les vaccins inactivés, mais naturellement moins intense. L'ajout d'adjuvants est donc indispensable à l'obtention d'une immunité efficace et durable. La réponse immunitaire est spécifique du type d'antigène utilisé, mais ne présage en rien de l'induction d'une mémoire immunologique en cas de réexposition (81,129).

Le coût de ces vaccins peut être élevé car leur développement est complexe. Il est en effet nécessaire dans un premier temps de déterminer la combinaison d'antigènes capable d'induire une réponse immunitaire efficace, avant de les produire par mise en culture de l'agent pathogène ou génie génétique (vaccins recombinants). Cette dernière technique présente l'avantage de limiter les facteurs de contamination qui existent en culture par répllication virale, et permet d'augmenter les capacités de production tout en maîtrisant les coûts (81).

Les vaccins sous-unitaires peuvent être classés en trois types : protéiques purifiés, polysaccharidiques et conjugués.

Vaccins protéiques purifiés

Les vaccins sous-unitaires protéiques présentent au système immunitaire de l'hôte une protéine purifiée isolée de l'agent infectieux (81) (Figure 21).

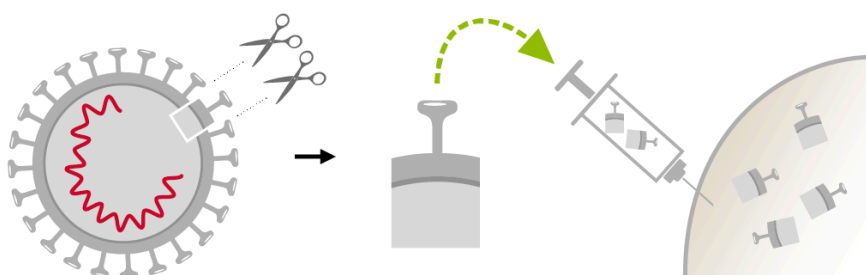


Figure 21 : Vaccin sous-unitaire protéique ou polysaccharidique (128)

La présence de protéines leur confère une bonne immunogénicité y compris chez les nourrissons. La réponse immunitaire obtenue est de nature humorale et cellulaire. La synthèse de lymphocytes mémoires permet une réponse anamnétique ultérieure (113).

Vaccins polysaccharidiques

Les vaccins sous-unitaires polysaccharidiques induisent une réponse immunitaire dirigée contre la capsule polysaccharidique qui protège certaines bactéries et leur permet de résister aux premières lignes de défense de l'organisme, notamment à la phagocytose (81) (Figure 21).

En raison de la petite taille et de la faible immunogénicité des molécules osidiques, ce type de vaccins induit uniquement une réponse humorale thymo-indépendante, avec

des IgM et IgG spécifiques, mais pas de production de lymphocytes mémoires. Ils sont donc peu ou pas efficaces chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 2 ans (81).

La protection conférée par ces vaccins est lente à se mettre en place. De plus, compte tenu de l'absence de mémoire immunologique, elle n'est que de courte durée, environ 3 à 5 ans (130).

Vaccins conjugués

Les vaccins sous-unitaires conjugués utilisent le même type d'antigène que les vaccins polysaccharidiques simples, à la différence que le polysaccharide capsulaire est ici couplé avec une protéine vectrice (conjugaison) ce qui permet une immunogénicité présentant les mêmes caractéristiques que celles des vaccins entiers inactivés ou sous-unitaires à protéines purifiées (113) (Figure 22).

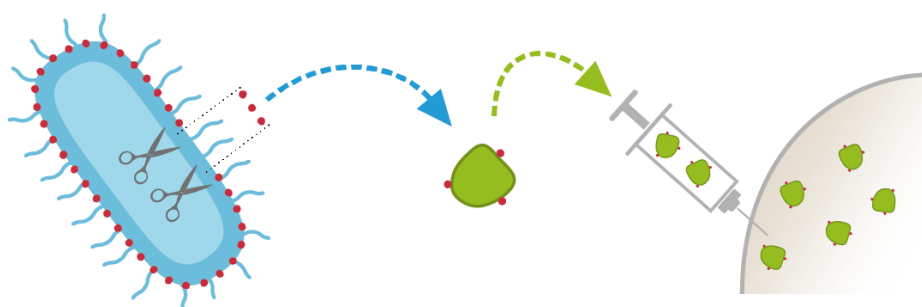


Figure 22 : Vaccin sous-unitaire conjugué (128)

Diverses protéines porteuses peuvent être utilisées pour la conjugaison, parmi les plus fréquentes, les anatoxines tétaniques et diphtériques (69) ainsi que les vésicules de membrane externe (OMV) de *N. meningitidis* (131). La protéine conjuguée est reconnue par les lymphocytes T, ce qui induit une réponse immunitaire intense à la fois humorale et cellulaire (thymodépendante) ainsi qu'une mémoire immunologique, y compris chez les jeunes enfants (69).

Les vaccins conjugués sont employés pour prévenir des infections bactériennes courantes pour lesquelles les vaccins polysaccharidiques simples sont soit inefficaces (certaines populations à risque telles que les nourrissons), soit procurent une protection à court terme (le reste de la population) (69).

Pseudoparticules virales

Les pseudoparticules virales, ou *virus-like* (VLP) sont des structures dérivées de virus, formées naturellement ou artificiellement par l'autoassemblage d'une ou plusieurs protéines de capsid virale. Ces particules imitent la forme et la taille du virus original, mais dépourvues de matériel génétique, sont incapables de se répliquer et ne présentent aucun risque infectieux (132) (Figure 23).

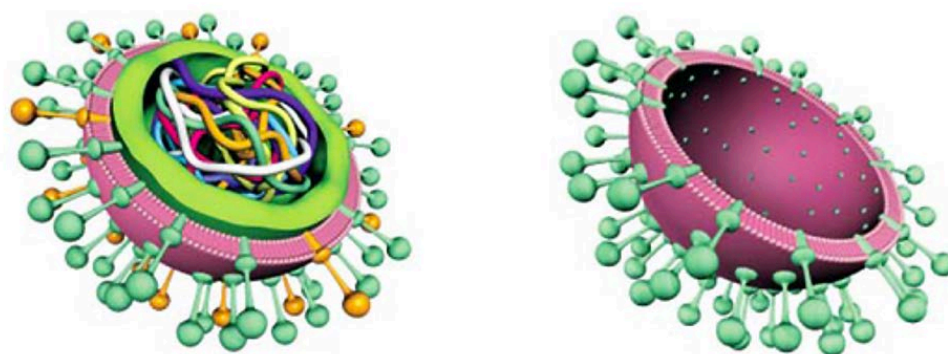


Figure 23 : Représentation schématique des caractéristiques structurelles d'un virion (gauche) et d'une VLP à vecteur d'expression végétal (droite) (133) (CC BY)

Différents vecteurs d'expression *in vitro* peuvent être employés pour la production recombinante des protéines de structure virales avant leur assemblage. Ils peuvent être acellulaires ou vivants, tels que des levures, des bactéries, des baculovirus sur cellules d'insectes ou des plantes. La similitude structurelle des VLP avec leurs virus natifs leur confère une excellente immunogénicité et entraîne une réponse immunitaire plus spécifique qu'avec les autres types de vaccins sous-unitaires, ou même qu'avec les VVA, puisqu'elles présentent des motifs antigéniques intacts (134).

La prise en charge des VLP par les CPA professionnelles conduit à la stimulation des réponses humorale et cellulaire du système immunitaire. Elles sont donc également à l'origine d'une mémoire immunologique (134).

Depuis leur découverte en 1968, les VLP font toujours l'objet d'intenses recherches du fait de leur grand potentiel tant en vaccinologie qu'en médecine préventive ou thérapie génique. De nombreux candidats-vaccins ont d'ailleurs été approuvés, le premier dès 1994, contre le virus de l'hépatite B (Engerix, GSK Vaccins) (132,134).

c) Anatoxines

Dans certaines infections bactériennes (par exemple, diphtérie, tétanos), les manifestations cliniques de la maladie ne sont pas provoquées par les bactéries elles-mêmes, mais par les toxines qu'elles sécrètent.

Ces toxines une fois purifiées et altérées chimiquement pour être rendues inoffensives (anatoxines) sont utilisées comme préparation antigénique. Bien qu'elles ne soient plus toxiques, elles sont toujours capables d'induire une réponse immunitaire spécifique protectrice (69).

Cependant, les anatoxines ne sont pas très immunogènes. Elles doivent donc d'être associées à un adjuvant afin d'amplifier la réponse immunitaire. Les vaccins à anatoxines nécessitent également l'administration de doses de rappel, car l'immunité conférée n'est que de courte durée (81).

Les anatoxines ont pour avantage d'être faciles à produire en grande quantité et sont stables aux changements de conditions environnementales. Par ailleurs, ces toxines inactivées ne peuvent revenir à la virulence, ce qui en fait des vaccins particulièrement sûrs. Néanmoins, les réactions locales au site d'injection sont plus courantes (69).

3.3.2. Plateformes vaccinales de nouvelle/prochaine génération

La vaccinologie traditionnelle possède des limitations et ne peut être appliquée à tous les micro-organismes pathogènes. De plus, le développement d'un vaccin est long, complexe et coûteux, nous le verrons par la suite. En parallèle, l'histoire récente a vu l'émergence et l'expansion de multiples nouvelles menaces pour la santé publique, du VIH à Zika, et bien sûr plus récemment le SARS-CoV2. De sorte que dans un contexte épidémique, la mise à disposition de vaccins peut intervenir trop tardivement.

Le développement de nouvelles plateformes destinées à permettre l'élaboration rapide de vaccins contre les agents infectieux peu ou pas encore connus apparaît donc fondamental. La pandémie de COVID-19 a clairement permis une accélération dans ce domaine, l'OMS estime qu'en juin 2021, une cinquantaine de candidats-vaccins basés sur l'une de ces plateformes dites de prochaine génération est en essai clinique (135).

Deux types de plateformes se distinguent majoritairement à l'heure actuelle : les vecteurs vivants et les acides nucléiques (136,137).

a) Vaccins recombinants à vecteurs vivants

Vaccins recombinants vivants

Au cours des vingt dernières années, le concept de vaccin vivant a connu un regain d'intérêt grâce à l'amélioration des connaissances en immunologie et de l'accès à des techniques de biologie moléculaire qui autorisent le développement de nouveaux vaccins vivants sûrs, dénués de toute capacité de transmettre la maladie cible (138).

Des virus ou des bactéries intracellulaires vivants sont génétiquement modifiés pour inactiver ou éliminer les gènes responsables de leur virulence. Les vaccins de ce type sont généralement à l'origine d'une intense réponse humorale et cellulaire, similaire à celle qui intervient après une infection naturelle, mais sans aucun risque de réversion à la pathogénicité, à la différence des VVA traditionnels. Ils engendrent aussi une mémoire immunologique. Autre avantage, ces vaccins sont très stables et peuvent être produits plus facilement que les vaccins conventionnels, ce qui entraîne une diminution des coûts et permet la mise à disposition d'une plus grande population (139).

Vaccins recombinants à vecteur vivants

Dans la continuité de la technique précédente, des virus ou des bactéries vivantes sont génétiquement modifiés pour servir de vecteurs, par l'insertion dans leurs génomes du code génétique d'antigènes d'intérêt de l'agent infectieux cible. Ces vecteurs, une fois administrés dans l'organisme, seront en mesure d'exprimer les antigènes hétérologues capables de stimuler le système immunitaire de l'hôte (140) (Figure 24).

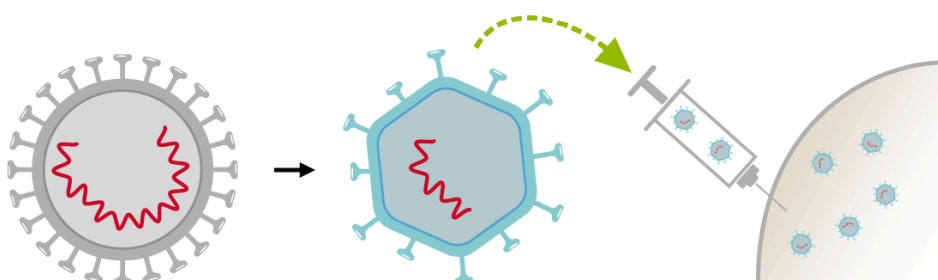


Figure 24 : Vaccin recombinant à vecteur viral (128)

Vecteurs viraux

Les recherches sur la technologie des vaccins recombinants à vecteurs viraux ont débuté dans les années 70 mais sont toujours très actives. Dans la pratique, la première autorisation de mise sur le marché d'un vaccin prophylactique à vecteur viral destiné à l'humain n'est intervenue qu'en 2010 avec Imojev contre l'encéphalite japonaise. Les perspectives sont donc encore nombreuses, qu'il s'agisse d'identifier de nouvelles cibles jusqu'alors impossibles à prévenir, de nouveaux vecteurs, ou encore de dépasser les limitations propres à cette plateforme (141).

De nombreux vecteurs ont été étudiés. Les virus sélectionnés ne nécessitent pas forcément d'être inactivés car certains sont spontanément incapables de se répliquer chez les primates. Cependant, la plupart sont rendus défectifs par délétion de gènes essentiels à leur réplication (65). Dans tous les cas, les candidats-vaccins recombinants à vecteurs viraux sont incapables de transmettre la maladie cible.

À ce jour, quatre vecteurs viraux apparaissent particulièrement efficaces : le virus de la stomatite vésiculaire (VSV), les adénovirus (Ad) animaux, le virus de la rougeole et les vaccins chimériques (136). Plusieurs de ces approches ont été utilisées pour développer des candidats-vaccins contre la souche Ebola Zaïre, le premier autorisé, en 2019, utilise un vecteur VSV recombinant (Ervebo, MSD Vaccins). D'autres candidats sont actuellement en développement clinique pour la mise au point de vaccins contre le VIH, la tuberculose ou le paludisme (140).

Les vaccins chimériques recourent à l'une des évolutions les plus récentes de la technologie, qui consiste à insérer des gènes d'intérêt de l'agent infectieux dans le code génétique d'une souche vaccinale efficace déjà utilisée en routine (65). Seuls deux vaccins basés sur cette plateforme sont actuellement autorisés chez l'humain : contre la dengue (VVA recombinant chimérique basé sur le vaccin fièvre jaune 17D, Dengvaxia, Sanofi) et contre l'encéphalite japonaise (VVA recombinant chimérique basé sur le vaccin fièvre jaune 17D, Imojev, Sanofi).

Généralement, les vecteurs viraux possèdent une haute immunogénicité qui n'est pas impactée par leur défaut de réplication. Les candidats-vaccins ne nécessitent donc pas d'adjuvants. Le taux d'expression des gènes d'intérêts est élevé et les antigènes hétérologues présentent les conformations et les modifications post-transcriptionnelles équivalentes à celles des antigènes naturels (115,142).

La réponse immunitaire est humorale et cellulaire, similaire à celle obtenue à la suite d'une infection naturelle. D'autre part, les éléments viraux stimulent l'immunité innée. Pour autant, les réponses induites contre un même antigène d'intérêt en ce qui concerne la répartition des LT CD4+ et CD8+ ainsi que la persistance de la mémoire immunologique diffèrent sensiblement selon les vecteurs utilisés (115,141,142).

N'en demeure pas moins un inconvénient notable : la réponse immunitaire peut être fortement limitée par une préexposition naturelle ou artificielle au vecteur. Cela peut être contourné par l'utilisation de virus auxquels la population n'a pas été exposée ou par la construction de vaccins chimériques. Dans tous les cas, compte tenu de la complexité de ces vaccins, l'intégration du rapport coût/efficacité à leur développement est indispensable afin que la technologie puisse bénéficier au plus grand nombre (140,141).

Vecteurs bactériens

Les vecteurs bactériens ne sont pas encore autorisés à ce jour en thérapeutique humaine mais possèdent un fort potentiel. Que ce soit en prophylaxie anti-infectieuse, pour la vectorisation de futurs vaccins à ADN ou de molécules immunostimulantes telles que des cytokines ; ou en oncologie pour le développement de vaccins anticancéreux (143).

D'autre part, la possibilité d'utiliser les bactéries comme adjuvants, capables de stimuler l'immunité systémique muqueuse, humorale et/ou cellulaire, ainsi que le pouvoir invasif de certaines espèces en font de puissants outils dans les recherches qui visent à l'amélioration de la réponse immunitaire aux vaccins. Les vecteurs bactériens les plus étudiés actuellement sont les salmonelles, les listeria, les shigelles et le BCG (140,143).

b) Vaccins à ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support matériel du génome de tous les êtres vivants ainsi que de nombreux virus. Localisé dans les chromosomes sous la forme d'une double hélice, l'ADN est indispensable au développement, au fonctionnement et à la reproduction des organismes (Figure 25).

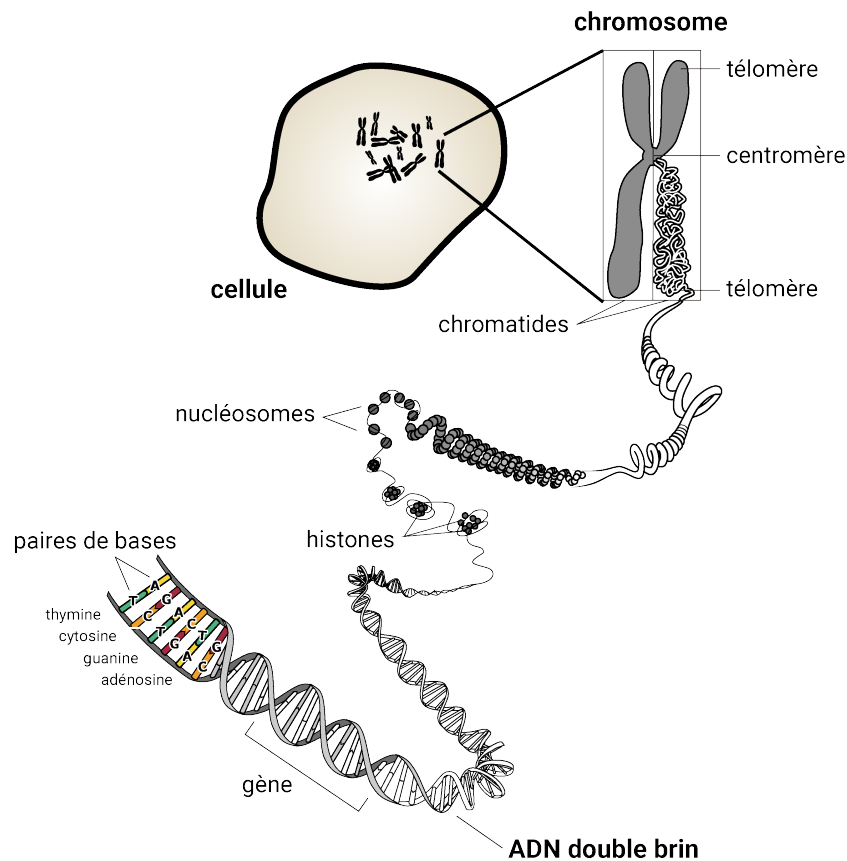


Figure 25 : Structure de l'ADN (CC0)

Les vaccins à ADN sont souvent considérés comme une nouvelle plateforme mais sont en réalité développés depuis le début des années 1990. Aucun n'est approuvé chez l'humain à ce jour, mais de nombreux essais sont en cours tant en prophylaxie anti-infectieuse qu'en curatif et plusieurs sont déjà utilisés en thérapeutique vétérinaire avec succès depuis bientôt quinze ans (144,145).

Grâce aux avancées en biologie moléculaire, notamment aux performances du séquençage haut débit, il est désormais possible d'envisager des solutions vaccinales très rapides en cas de flambées épidémiques liées à des agents infectieux émergents, puisque la plateforme ADN tout en conservant ses caractéristiques de base est parfaitement adaptable. De plus, la mise en production à grande échelle est simple et donc relativement peu coûteuse, car elle repose sur des procédés de nature chimique et non biologique (115).

La technologie du vaccin à ADN la plus aboutie consiste à administrer un plasmide qui contient une séquence génique qui code les antigènes d'intérêt de l'agent infectieux associé à un puissant promoteur eucaryote pour contrôler l'expression protéique (146).

L'ADN internalisé dans les cellules cibles, principalement les cellules dendritiques (CPA) ainsi que les cellules environnantes du site d'injection (myocytes en cas d'injection intramusculaire), va gagner leurs noyaux où après activation du promoteur, il va être transcrit en ARNm par la machinerie cellulaire de l'hôte. L'ARNm cytoplasmique est ensuite traduit *in situ* pour produire les antigènes hétérologues (147) (Figure 26).

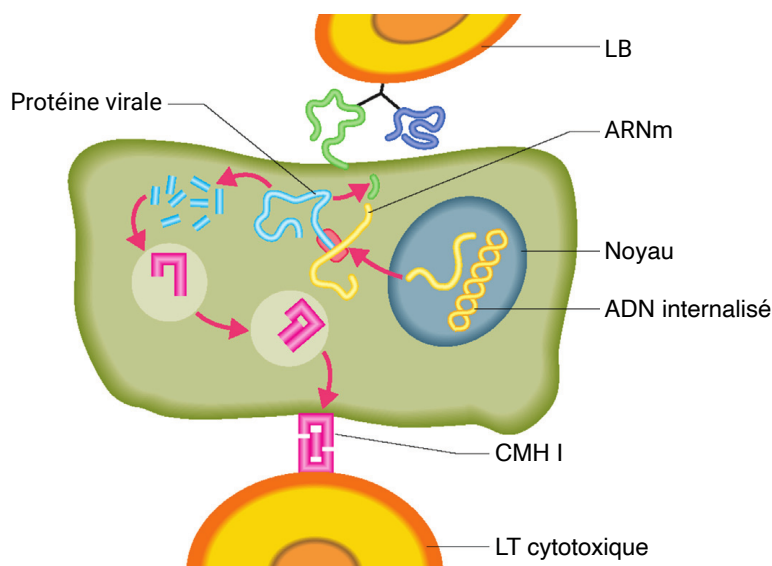


Figure 26 : Reconnaissance de l'antigène hétérologue à la suite de l'administration d'un vaccin à acide nucléique, d'après Plotkin et al. (65), avec la permission de Elsevier

L'utilisation de plasmides entraîne l'absence d'immunité anti-vecteur, ce qui les différencie positivement des vaccins recombinants à vecteurs viraux, dont l'approche est au fond assez similaire (148).

Cela étant, les premiers vaccins à ADN étaient spontanément peu immunogènes chez l'humain par rapport aux modèles murins, et c'est ce qui explique en partie pourquoi aucun vaccin de ce type n'est encore utilisé chez l'humain (146). La lenteur de la réponse immunitaire suggérerait en fait une mise en place complexe, proche de celle entraînée par une infection naturelle (148). Pour preuve, l'expression d'antigènes spécifiques s'avère accrue dans un second temps, notamment après stimulation du système immunitaire par une autre plateforme vaccinale (65).

La réponse immunitaire induite est humorale et cellulaire, mais son déroulement exact n'est pas encore totalement élucidé. Au moins trois mécanismes différents ont été proposés pour l'immunité cellulaire : les LT CD8+ seraient activés par la présentation par le CMH I des antigènes exprimés par les cellules somatiques (myocytes, kératinocytes) ;

la transfection directe des CPA professionnelles activerait les LT de façon immédiate ; enfin, la phagocytose des cellules somatiques par les CPA professionnelles amorcerait l'activation croisée des LT. Il semble que les deux dernières hypothèses soient les plus pertinentes, considérant que les cellules musculaires ne sont pas réputées efficaces pour présenter des antigènes par le CMH I (146,149).

La plateforme ADN présente donc de nombreux avantages par rapport aux vaccins conventionnels. Ces vaccins ne contiennent pas l'agent infectieux cible et l'ADN est par nature très stable y compris à température ambiante, ce qui est idéal d'un point de vue logistique. Cela étant, afin d'être utilisés en routine, le positionnement des vaccins à ADN devra évoluer, notamment vers des utilisations en stratégies « *prime-boost* » avec d'autres vaccins. En parallèle, les efforts se poursuivent pour perfectionner l'immunogénicité et l'expression antigénique, par exemple par l'utilisation d'adjuvants génétiques, l'électroporation ou l'optimisation des codons (149,150). Dans le cadre de la lutte contre Ebola, un premier candidat-vaccin à ADN a été testé en phase I en 2006. Il présentait une immunogénicité, mais les essais ne semblent pas s'être poursuivis (151).

c) Vaccins à ARN

L'acide ribonucléique messager (ARNm) est une copie transitoire simple brin linéaire d'une portion de l'ADN correspondant à un ou plusieurs gènes, destinée à être lue par les ribosomes dans le cytoplasme pour être traduite en protéines (Figure 27).

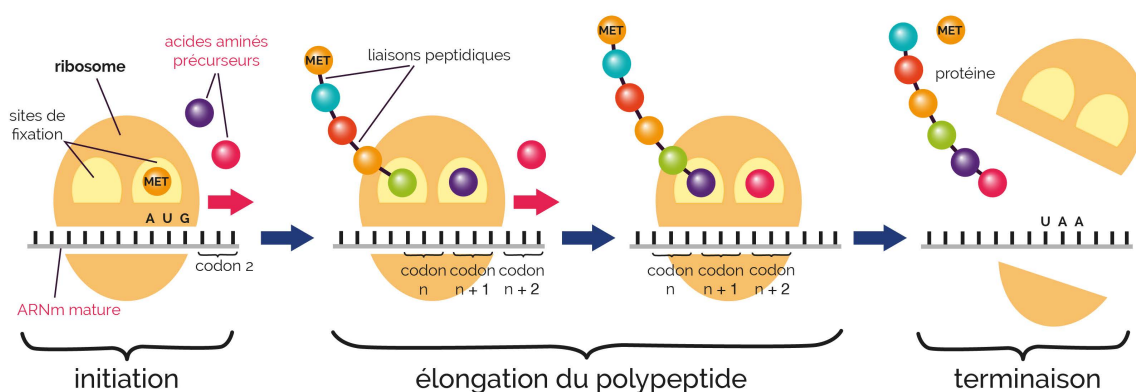


Figure 27 : Traduction de l'ARNm (152)

Comme pour la plateforme à ADN, les premières recherches sur l'utilisation de l'ARNm comme vaccin contre des agents infectieux remontent au début des années 90. Cependant, malgré des résultats prometteurs, l'instabilité naturelle de l'ARNm associée

à une forte immunogénicité innée et au défaut de systèmes d'administration efficaces ont relégué cette technologie au second plan, à l'avantage des vaccins protéiques (153).

L'efficacité de la plateforme ARN a tout d'abord été démontrée en oncologie. En infectiologie, deux grands types d'ARNm sont étudiés pour le développement de vaccins prophylactiques mais aussi curatifs : l'ARNm non réplcatif et l'ARNm autoamplificateur. Le premier type code pour l'antigène d'intérêt uniquement, tandis que le second code en plus pour une machinerie de réplication virale, ce qui permet l'amplification intracellulaire de l'ARNm et une expression plus abondante des antigènes hétérologues avec une dose de vaccin moindre (154,155) (Figure 28).

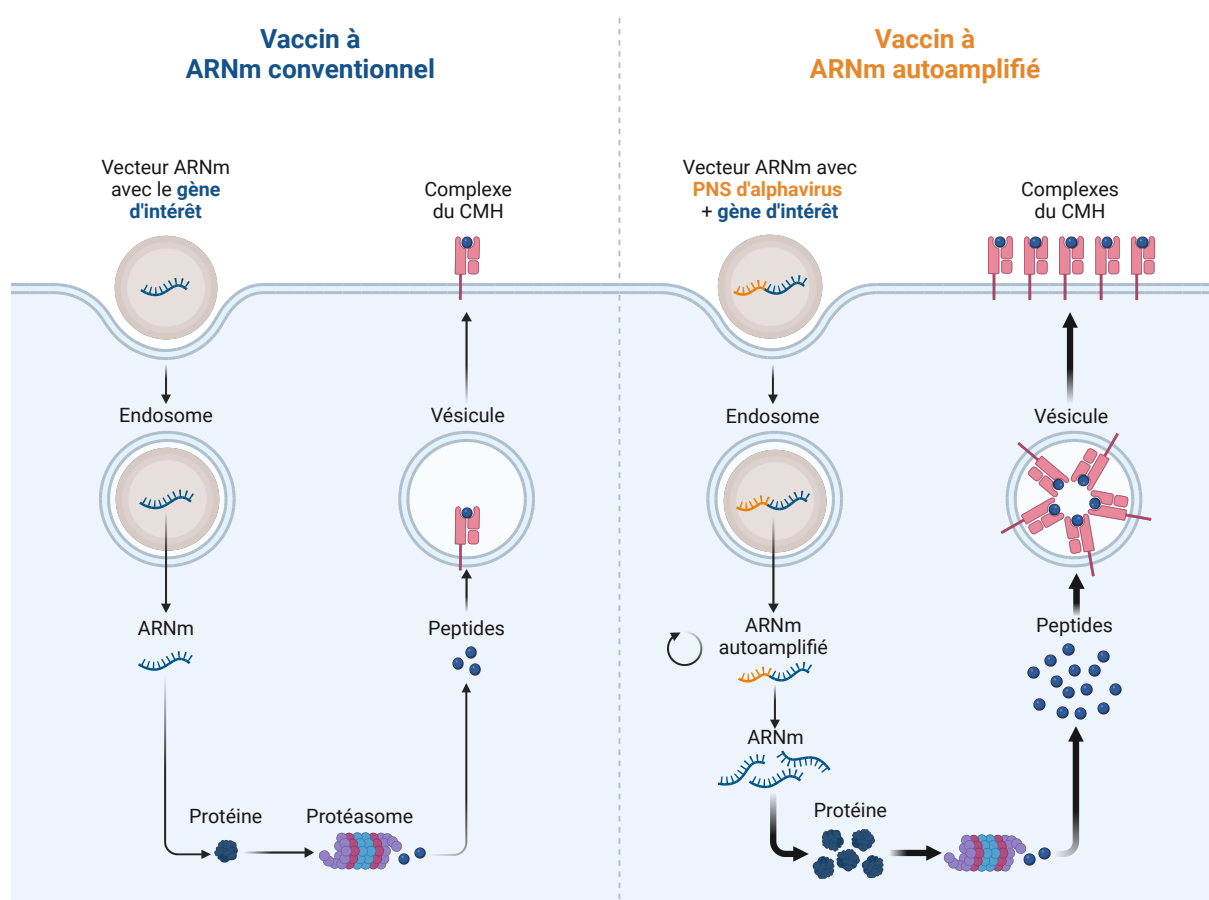


Figure 28 : Vaccins conventionnels et vaccins à ARNm autoamplifiés
{PNS : protéine non structurale} (91)

Dans tous les cas, l'ARNm exogène doit pénétrer la membrane cellulaire lipidique afin d'atteindre le cytoplasme et y être traduit en protéines fonctionnelles, qui activeront les LT CD8+ et CD4+ par l'intermédiaire des CMH I et II (Figure 26). Deux méthodes d'administration ont été décrites à ce jour : le chargement de l'ARNm dans des cellules dendritiques *ex vivo* avant leur réinjection ; ou l'injection parentérale directe de l'ARNm,

soit vectorisé (liposomes, nanoparticules lipidiques, émulsions...), soit nu, sachant que cette dernière approche est réservée à des injections intranodales ou intradermales, car l'ARNm nu est rapidement détruit par des ribonucléases extracellulaires (153).

L'ARN est naturellement très immunogène ce qui permet aux vaccins basés sur cette plateforme de stimuler l'immunité innée. Cette faculté peut néanmoins s'avérer ambivalente. D'un côté, elle peut permettre de faciliter la réponse adaptative, de l'autre, elle peut entraîner une réponse inflammatoire exacerbée contre le vaccin. Quoi qu'il en soit, la réponse immunitaire engendrée est puissante, à la fois humorale et cellulaire (CD8+ et Th1), similaire à celle obtenue avec les VVA (154,156).

L'utilisation des vaccins ARNm présente plusieurs avantages par rapport aux autres plateformes y compris ADN. Tout d'abord, contrairement aux vaccins ADN, les vaccins ARNm ne pénètrent pas dans le noyau cellulaire et n'interagissent pas avec l'ADN de l'hôte, le risque d'intégration génomique est donc inexistant. Par ailleurs, comme l'ARNm constitue un vecteur minimal, il n'y a pas d'induction d'immunité anti-vecteur comme cela peut être observé avec les vaccins à vecteurs viraux. Ils peuvent donc être administrés à plusieurs reprises pour renforcer la réponse immunitaire (154).

Là encore, la production des vaccins ARNm à grande échelle est relativement simple, rapide et accessible, car elle est également basée sur des systèmes *in vitro*. Cela permet de coder n'importe quel antigène d'intérêt de façon complètement adaptable et la mise à disposition rapide à grande échelle en contexte épidémique (154).

Pour autant, l'un des inconvénients majeurs de l'ARNm réside comme déjà évoqué dans son instabilité. Celle-ci oblige d'une part la conception de systèmes de vectorisation destinés à empêcher sa destruction par l'organisme de l'hôte une fois administré, et d'autre part nécessite une conservation à très basse température et des manipulations soigneuses, ce qui complexifie la logistique notamment dans certaines régions (153).

Des vaccins à ARNm ont déjà été étudiés chez l'humain pour la grippe, Zika, la rage ou le cytomégalovirus (CMV). Les sauts technologiques et les investissements des dernières décennies avaient permis à cette plateforme d'atteindre une certaine maturité, mais c'est sans aucun doute la pandémie de COVID-19 qui a libéré son potentiel. Alors que les premiers vaccins ARNm auraient certainement été mis sur le marché dans un futur proche, la COVID-19 a conduit à l'autorisation pour la première fois chez l'humain

de cette plateforme en 2020 et la confirmation de son profil de sécurité à très grande échelle, ce qui était tout à fait inédit dans un laps de temps si court. L'avenir des vaccins ARNm est donc tout à fait prometteur tant en prophylaxie, avec la possibilité de développer des vaccins combinés pour plusieurs pathologies, qu'en thérapie génique (153,157).

d) Cellules présentatrices d'antigènes

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles (Figure 14) et plus particulièrement les cellules dendritiques (CD) sont un maillon essentiel de la réponse immunitaire aux vaccins. La compréhension de leur rôle ces dernières années en a fait une cible de choix dans le développement de nouveaux vaccins. Les recherches se sont jusqu'à lors principalement concentrées sur des vaccins thérapeutiques en oncologie, ainsi que sur quelques vaccins prophylactiques anti-infectieux, mais qui n'ont que rarement dépassé le stade préclinique. Un seul vaccin thérapeutique est autorisé à ce jour, aux États-Unis, dans le cancer de la prostate (Provenge, Dendreon) (158,159).

En théorie, certaines molécules exprimées à la surface des cellules dendritiques peuvent être utilisées comme cibles afin de les charger d'un antigène spécifique. Dans un contexte classique, ce dernier aurait été capté consécutivement à l'administration d'un vaccin. La plateforme CPA permet donc de contourner les premières étapes de la réponse immunitaire postvaccinale (137).

Dans la pratique, différentes méthodes ont été expérimentées : la réinjection de CD non chargées ; la réinjection de CD co-cultivées avec des peptides ou des protéines d'intérêt ; le chargement de CD *in vivo* ; la transfection de CD avec des virus ou des acides nucléiques codants pour des antigènes ; et les exosomes dérivés de CD.

Les cellules dendritiques peuvent être prélevées sur un individu avant réinjection, cette méthode particulièrement longue et coûteuse la rend peu adaptée à l'utilisation dans un vaccin distribué à grande échelle. Des CPA artificielles ont ainsi été développées, mais dans tous les cas, les exigences logistiques notamment en ce qui concerne la chaîne du froid et la complexité de manipulation limitent finalement les perspectives (137,158).

De plus, bien que la plateforme CPA ait pu démontrer son efficacité et sa sécurité en immunothérapie, les réponses cliniques des vaccins à base de CD en prophylaxie anti-

infectieuse demeurent jusqu'à présent décevantes. L'efficacité de la plateforme doit donc être améliorée significativement pour légitimer son utilisation (134).

La pandémie de COVID-19 a permis le lancement d'un premier essai clinique pour un vaccin basé sur cette plateforme (COVID-19 aAPC Vaccine, Phase I, NCT04299724, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).

4. Mise au point des vaccins

La recherche vaccinale vise non seulement à créer de nouveaux vaccins, mais aussi à améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants (76). Les vaccins font partie des produits de santé les plus difficiles à développer, par leur finalité, qui les destinent à être administrés à de larges populations, par leur technicité, qui ne cesse de s'accroître au fur et à mesure des avancées scientifiques et par leur fragilité pour nombre d'entre eux. La mise au point des vaccins, de leur développement à leur production, est réalisée dans un cadre réglementaire contraignant et évolutif, qui s'applique aux nouveaux types de vaccins comme aux anciens.

4.1. Développement

Le développement des vaccins requiert des étapes complexes et coûteuses. Comme pour tous les médicaments, de nombreuses années sont nécessaires avant qu'un candidat-vaccin soit mis sur le marché, en fonction de l'agent pathogène ciblé, du type de technologie, etc. Dans un processus classique, il faut compter en moyenne près d'une quinzaine d'années, durant laquelle de multiples candidats sont abandonnés (65). Le développement de nouvelles plateformes vaccinales vise entre autres à réduire ce délai afin de pouvoir répondre rapidement aux menaces émergentes.

Dans tous les cas, chaque candidat-vaccin est évalué sur le plan de la sécurité, de l'immunogénicité, de l'efficacité protectrice contre la maladie cible et de la qualité, avant d'être autorisé par les autorités réglementaires compétentes.

Le développement des vaccins suit une chronologie classique, qui voit succéder à la recherche fondamentale les essais précliniques puis cliniques (Figure 29). Par rapport aux autres médicaments, des spécificités dans la réalisation de ces phases sont à noter, intrinsèques à la nature biologique et immunologique des vaccins, nous y reviendrons.

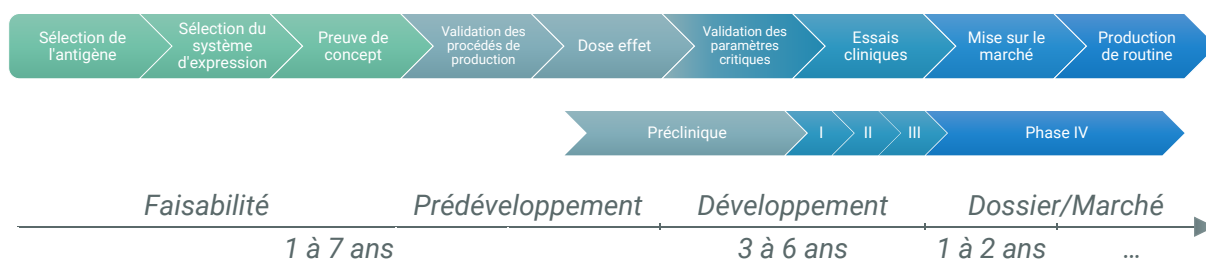


Figure 29 : Phases de développement d'un vaccin et durées moyennes

Le développement est une phase hautement risquée stratégiquement, en effet, la plupart des candidats-vaccins échouent avant même d'entrer en phase clinique, et moins d'un vaccin sur quinze arrive jusqu'à la procédure d'AMM (65).

4.1.1. Recherche fondamentale

Cette partie du développement requiert l'intégration de concepts souvent plus complexes que pour les médicaments issus de la chimie, notamment en immunologie, ce qui a pour incidence de rallonger l'accès à la phase clinique.

Les essais *in silico*, sur des modèles informatiques, apparaissent de plus en plus comme un pilier important dans le développement des médicaments, dont les vaccins, notamment sous l'impulsion des agences sanitaires européennes et américaines. Ce type de recherches réduit les coûts et limite l'utilisation de modèles animaux. Dans le cadre des vaccins, l'utilisation d'algorithmes permet d'améliorer et accélérer la recherche des antigènes d'intérêt, notamment grâce à l'intégration de grandes bases de données (160).

a) Phase préclinique

La phase préclinique des candidats-vaccins est sensiblement différente de celle des autres médicaments. De nombreuses études requises pour ces derniers ne le sont pas forcément avec les vaccins. Ils constituent en effet un objet très spécifique, qui rend certains tests normalement réalisés sans fondement.

Dans le passé, les vaccins étaient en plus considérés comme suffisamment sûrs pour ne nécessiter que des études précliniques limitées. Toutefois, à partir de 2003, des lignes directrices plus strictes ont été introduites, particulièrement pour répondre à l'arrivée de nouvelles plateformes vaccinales (161).

La présentation qui suit reste générale, c'est pourquoi des études présentées ici comme non nécessaires pour la majorité des candidats-vaccins peuvent le devenir dans certaines situations. De façon non exhaustive, selon le type de vaccin, l'épidémiologie de la maladie ou la population ciblée (162). Dans tous les cas, la réglementation en vigueur et les référentiels d'harmonisation représentent le cadre à suivre.

Avant toute chose, nous l'avons déjà évoqué, la génétique constitue un facteur important de variabilité interindividuelle dans la réponse immunitaire. Cela est également vrai entre espèces (163). Ainsi, plus encore qu'avec les autres médicaments, les essais peuvent donner d'excellents résultats sur des espèces animales, mais pas forcément chez l'humain ensuite. La sélection des modèles *in vitro* et *in vivo* les plus adaptés à chaque test est donc toujours un préalable fondamental à la réalisation des essais chez l'humain.

Données de toxicité

En ce qui concerne les études de toxicité, la voie d'administration utilisée lors de la phase préclinique doit être la plus proche possible de celle qui sera retenue en clinique. Les doses doivent également être testées de façon analogue au schéma posologique prévu chez l'humain, notamment s'il comprend des doses multiples/rappels. Les doses létales n'ont pas à être déterminées, par nature (164).

Les études de reprotoxicité, de toxicité embryofœtale, de toxicité périnatale et de mutagenèse cancérologique ne sont généralement pas nécessaires, compte tenu du fait que les vaccins sont la plupart du temps administrés chez des enfants, non en âge de procréer. Néanmoins, si des données sont requises, elles peuvent normalement se limiter au développement pré et postnatal, au vu du mécanisme d'action des vaccins et de leurs schémas d'administration, et, car l'histopathologie issue des études de toxicité générale peut fournir des résultats suffisants sur l'intégrité des organes reproducteurs (164,165).

Si le candidat-vaccin est destiné à être administré chez des femmes enceintes, des données cliniques et épidémiologiques sur l'exposition aux agents infectieux en cours de grossesse peuvent être suffisantes (165).

Avec le recul actuel, il est admis qu'aucune preuve n'a jamais mis en évidence que les vaccins en eux-mêmes puissent conduire à des atteintes de la fonction reproductive ou à des malformations chez les nouveau-nés. Au contraire, chez l'humain, ils ont pu participer à réduire l'incidence de maladies malformatives comme la rubéole (166).

Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Les études de pharmacodynamie évaluent principalement l'immunogénicité du candidat-vaccin et la protection qu'il confère. La quantification de la réponse immunitaire n'est pas considérée comme un indicateur suffisant pour mesurer la protection et des analyses plus approfondies qui incluent la détermination des taux d'anticorps, des classes et sous-classes d'Ig, du type de réponse engendré, notamment cellulaire, et de la durée de la réponse sont nécessaires (165).

Les interactions avec d'autres vaccins qui pourraient être injectés simultanément doivent également être prises en compte, tout comme celles qui pourraient modifier le fonctionnement normal du système immunitaire de l'individu, en particulier dans les rares cas où il est constaté que des réactions croisées se produisent entre les anticorps induits par le vaccin et les tissus de l'hôte (164).

Bien qu'il s'agisse d'un mécanisme encore largement en cours de description, cette production de complexes avec les Ig de l'hôte peut faciliter une infection virale (ADE, *Antibody-Dependent Enhancement*) en permettant l'entrée d'un virus dans les cellules, y compris lorsque ces dernières sont dépourvues de récepteurs spécifiques. Il s'agirait d'un facteur de virulence majeur pour certains virus comme Zika, qui pourraient utiliser des anticorps vaccinaux pour amplifier leur infection, ce qui peut représenter un risque pour la vaccination et implique donc une attention particulière si nécessaire (167) (Figure 30).

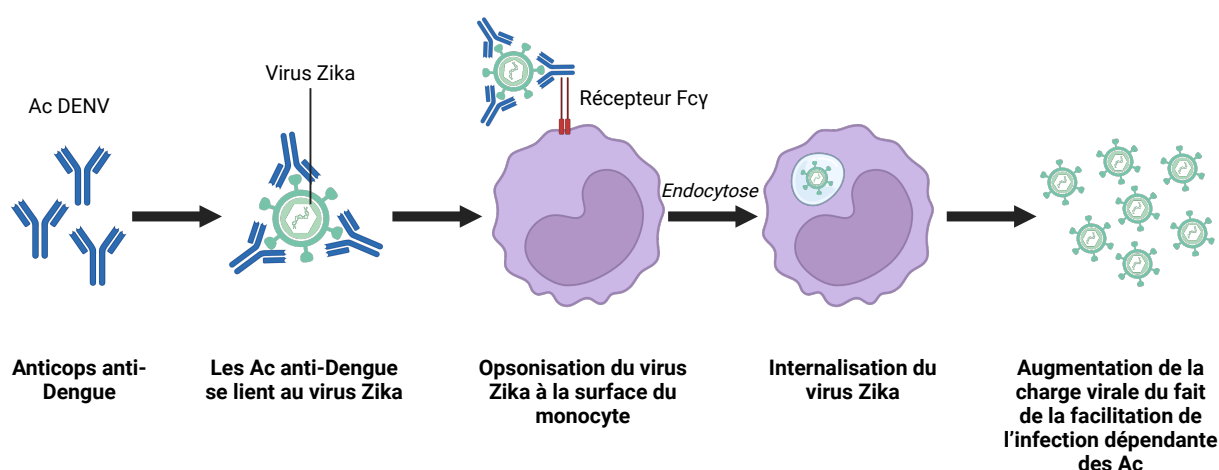


Figure 30 : Facilitation de l'infection dépendante des anticorps du virus Zika par des anticorps préexistants contre le virus de la dengue (168) (91)

Les études de pharmacologie de sécurité sont requises uniquement si les données issues des essais précliniques ou cliniques suggèrent que le candidat-vaccin peut affecter le système nerveux central, les fonctions respiratoires, cardiovasculaires ou rénales. Elles sont donc naturellement très dépendantes du contexte et de la plateforme vaccinale. La recherche des effets pharmacodynamiques indésirables peut également être étendue aux adjuvants le cas échéant, particulièrement s'ils sont nouveaux (161,165).

La détermination du profil pharmacocinétique est généralement non nécessaire. Elle doit être considérée au cas par cas selon la plateforme vaccinale, notamment lorsqu'un dépôt au site d'injection est attendu, mais aussi lors du développement de nouvelles formulations, de l'utilisation de nouveaux adjuvants, ou de nouvelles voies d'administration. Lorsque réalisée, elle consiste principalement en la mesure des taux d'anticorps circulants (165).

Tolérance

Les réactions de toxicité et d'hypersensibilité systémique ou locale induites par les préparations antigéniques en elles-mêmes, par les excipients ou par des toxines sont étudiées en fonction du profil de risque de la plateforme vaccinale choisie (164).

Dans tous les cas, étant donné que les vaccins sont essentiellement administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée, les réactions aux sites d'administration sont attendues. L'évaluation de la tolérance locale n'en demeure pas moins indispensable, d'autant plus si le schéma d'injection prévoit des doses multiples et que les formulations ou les composants utilisés sont nouveaux ou présentent peu de données. La formulation prévue en clinique sera idéalement utilisée (161,165).

Par ailleurs, en ce qui concerne les excipients, même si leur profil de sécurité est bien connu, cela ne les dispense pas d'études additionnelles, car la survenue d'effets indésirables inédits dans le cadre d'une association avec un nouvel antigène ne peut être exclue. Leur évaluation est réalisée de façon isolée et en combinaison avec la préparation antigénique (161).

b) Phase clinique

Dans le cas où les résultats des essais précliniques apparaissent concluants, un dossier d'autorisation d'essai clinique, c'est-à-dire chez l'humain, peut être déposé. En

France, ces essais prospectifs ne peuvent débuter qu'après avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et de l'ANSM, avec bien évidemment l'obtention du consentement éclairé des individus enrôlés.

Les essais cliniques des candidats-vaccins se déroulent en trois phases, de la même manière que les médicaments conventionnels, tant dans les objectifs généraux que dans la durée moyenne des phases ou la taille des effectifs, mais avec des complexités liées là encore à leur nature : conception de méthodes de mesures biochimiques et de transposition d'échelle, prise en compte de conditions logistiques spéciales (chaîne du froid...), action des adjuvants, interactions avec des vaccins obligatoires, etc.

Phase I

Les essais de phase I, généralement ouverts et non randomisés, se concentrent premièrement sur l'évaluation de la sécurité du candidat-vaccin, sur une courte durée, de quelques jours à quelques mois. Il s'agit de la première administration chez l'humain. La tolérance, les effets indésirables sérieux et la réactogénicité sont étudiés sur de petits groupes de volontaires sains adultes, retenus sur des critères qui les placent à faible risque de développer l'infection d'intérêt. Cette phase est qualifiée de Ia, en comparaison avec la phase Ib qui se réfère aux études complémentaires conduites dans des groupes d'âge ou de population différents, plus proches de la population cible, et dont l'objectif est d'évaluer les éventuelles différences de risques, de doses, de schéma vaccinal ou de voie d'administration (162). Les premières données d'effets secondaires permettent de dresser une ébauche du profil de sécurité (169).

Dans un second temps, l'immunogénicité est mesurée et permet d'évaluer pour la première fois si le candidat est à même d'entraîner une stimulation efficace du système immunitaire chez l'humain. Les réponses immunitaires humorale et surtout cellulaire T-dépendante sont également quantifiées et corrélées à la dose administrée, ce qui inclut la proportion de sujets répondeurs, les taux, les classes/sous-classes et fonction des anticorps, notamment la différenciation entre populations de LT CD4+ et LT CD8+, ainsi que les taux de cytokines pertinents (162,170).

Phase II

Si les critères de sécurité et d'immunogénicité sont atteints, le candidat-vaccin peut accéder aux essais de phase II, généralement contrôlés randomisés contre placebo

ou un vaccin comparateur, ce qui donne plus de puissance aux résultats obtenus. Cette phase dure généralement de quelques mois jusqu'à deux ans.

La phase II a pour objectif de déterminer sur de petits groupes homogènes dans la population cible les paramètres pharmaceutiques : formulation, voie d'administration, dose optimale pour obtenir une immunogénicité suffisante (dose-réponse ou dose-pilote), ainsi que la durée de la réponse immunitaire d'où dérivera le schéma posologique (nombre de doses initiales, nécessité de rappels, délais). Cela permet dans un second temps, qualifié de phase IIb, l'administration du candidat-vaccin à un plus grand effectif afin d'évaluer l'efficacité dans la population cible (162,170).

Alors que les nourrissons sont la plupart du temps exclus des populations étudiées avec les autres médicaments, cela n'est pas possible avec les vaccins, car il s'agit bien souvent de la cible principale. Une approche dégressive est donc mise en place : le profil de risque est d'abord testé chez des adultes, puis chez des adolescents, des enfants et enfin des nourrissons. Lorsque des nourrissons sont « enrôlés », il est très important de considérer les biais et interactions qui peuvent apparaître du fait que cette population soit théoriquement vaccinée avec d'autres préparations, dans le cadre des programmes de vaccination obligatoires. Des femmes enceintes peuvent également être recrutées (170).

Bien que la phase II soit destinée en grande partie à recueillir un maximum de données pharmaceutiques sur le candidat-vaccin, elle poursuit obligatoirement l'analyse des manifestations indésirables locales et systémiques identifiées en phase I. Celles-ci continueront de faire l'objet d'une surveillance approfondie en phase III (171).

Les phases I et II peuvent parfois être combinées pour accélérer le développement lorsque cela est possible. À l'inverse, des études de phase II additionnelles peuvent être requises pour évaluer l'impact de variables telles que le groupe d'âge, la dose, ou le schéma d'administration, avant de passer aux études de phase III (162).

Par ailleurs, certains candidats-vaccins peuvent dans des cas très particuliers être dispensés plus ou moins partiellement d'études d'efficacité : lorsqu'il existe suffisamment de données avec d'autres vaccins de même type, ou lorsqu'un vaccin semblable a déjà été étudié en phase III (172).

Phase III

Également appelée phase pivot, la phase III est un préalable indispensable au dépôt du dossier d'AMM. Les essais sont randomisés et contrôlés, réalisés sur de grands effectifs (quelques centaines à plusieurs milliers d'individus) représentatifs de la population réelle.

La phase III permet de compléter le profil de sécurité et surtout de déterminer l'efficacité protectrice de la formulation définitive du candidat-vaccin dans sa population cible, y compris à moyen terme (en moyenne de deux à trois ans), ce qui conditionne le besoin éventuel de rappels (170). L'efficacité vaccinale (EV) est couramment définie comme le pourcentage de réduction du taux d'incidence de la maladie dans la population vaccinée (RTI_v) en comparaison à la réduction de ce taux dans la population non vaccinée (RTI_n), elle se calcule donc comme un risque relatif (172) :

$$EV = 100 \times \frac{RTI_n - RTI_v}{RTI_n} \quad (3)$$

En ce qui concerne le profil de sécurité, les effets indésirables les plus communs et peu sévères sont déjà connus depuis les essais de phase II. La phase III se concentre donc surtout sur les effets graves potentiels, de façon plus passive (170,171). La sécurité est un paramètre critique dans le développement du candidat-vaccin et la marge de sécurité au cours des essais cliniques doit être particulièrement élevée, car contrairement aux médicaments conventionnels qui sont administrés chez des malades, les vaccins le sont le plus souvent chez des sujets sains. Bien que le vaccin en lui-même soit considéré comme globalement sûr, il en est tout autre pour les maladies qu'il prévient (162).

Comme pour tous les médicaments, plus les effectifs enrôlés dans l'essai sont conséquents, plus la puissance de la phase III est importante. À la fin de la phase III, la balance bénéfice/risque du candidat-vaccin est établie. Son profil de risque et ses interactions potentielles sont déterminés.

En Europe, dans des conditions exceptionnelles lorsque les essais présentent des résultats prometteurs, les médicaments dits « innovants » qui répondent à un besoin thérapeutique non couvert peuvent être autorisés et ouverts à une prise en charge, soit à une phase précoce de leur développement (pré-AMM), soit lorsqu'en attente de leur

inscription au remboursement (post-AMM), et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. Ce dispositif est appelé autorisation d'accès précoce (AAP) (aussi connu sous le nom de programme d'accès élargi, ou *expanded access* aux États-Unis).

De même, tous les médicaments qui répondent à un besoin thérapeutique non couvert, mais pour lesquels les industriels n'envisagent pas de démarches en vue d'une AMM en Europe sont éligibles à une autorisation d'accès compassionnel (AAC). Celle-ci peut être accordée par les autorités sanitaires lorsque le médicament pourrait bénéficier à un individu qui ne peut être inclus dans un essai clinique ou lorsque la mise en œuvre d'un traitement ne peut pas être différée. Lorsque plusieurs individus qui présentent des caractéristiques similaires pourraient bénéficier du traitement, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) peut également être accordé. Des dispositifs similaires existent dans de nombreux pays à travers le monde (*compassionate use* aux États-Unis).

4.1.2. Autorisation de mise sur le marché

À l'issue des essais, en moyenne après 10 à 12 ans, lorsque le candidat-vaccin satisfait à tous les tests de sécurité, de réactogénicité, d'immunogénicité et d'efficacité protectrice, le promoteur est en mesure de soumettre un dossier d'AMM.

La procédure d'AMM consiste en la revue détaillée par les autorités réglementaires des dossiers précliniques et cliniques fournis par les demandeurs, ainsi qu'en l'évaluation de la balance bénéfice/risque individuelle et collective du candidat-vaccin. Le candidat-vaccin doit comme tout médicament répondre à des exigences suffisantes d'efficacité, de sécurité et de qualité. Les industriels doivent aussi être en mesure de démontrer qu'ils disposent des capacités de production à grande échelle d'un vaccin sûr et conforme aux spécifications déposées, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Enfin, les éléments de conditionnement et notices sont examinés pour contrôler que la présentation du vaccin soit conforme à l'AMM.

En Europe, l'EMA approuve le candidat-vaccin pour tous les États membres de l'UE ainsi que pour les pays de l'espace économique européen (procédure centralisée, *CAP*). Aux États-Unis, la FDA valide une demande de licence biologique (*Biologics License Application, BLA*) (173).

En parallèle, l'OMS peut préqualifier un vaccin. Le programme de préqualification a été mis en place pour faciliter la mise à disposition mondiale de vaccins sûrs et efficaces, en particulier dans les pays à faibles et moyens revenus, qui historiquement ont toujours eu accès aux vaccins des années après leurs autorisations dans les pays à hauts revenus. Ce dispositif permet également la mise à disposition rapide de vaccins dans des contextes d'urgence pandémique, ou avant leurs homologations dans des pays qui ne disposent pas des capacités réglementaires suffisantes. Cependant, le vaccin doit obligatoirement être homologué dans chaque pays où il sera utilisé, le plus souvent par les ministères de la Santé (174).

La préqualification d'un vaccin par l'OMS intervient après une revue approfondie et indépendante des données disponibles et une inspection des sites de fabrication. Les ANR jouent un rôle fondamental dans ce processus. L'évaluation s'assure que le vaccin répond aux besoins d'un programme de vaccination de l'OMS ; qu'il est approprié à sa population cible (conformément aux recommandations en vigueur) et qu'il peut être coadministré avec d'autres vaccins inclus dans un programme de vaccination national ; qu'il satisfait aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité de l'Organisation, telles que validées par le comité d'experts de l'OMS sur la normalisation biologique (ECBS, *Expert Committee on Biological Standardization*) (175).

Sur la base de la préqualification, les agences d'achat des Nations unies (l'UNICEF et le PAHO RF) ou encore le « Gavi, l'Alliance du vaccin » peuvent acheter des vaccins sûrs et efficaces qui répondent aux standards de qualité internationaux, pour les mettre à disposition des autorités sanitaires locales. La préqualification au même titre que l'AMM n'est pas définitive. Elle est conditionnée au respect par les fabricants de différentes procédures postpréqualification, qui permettent à l'OMS de certifier que les vaccins préqualifiés continuent de répondre aux normes de qualité requises (175).

4.1.3. Commercialisation

Une fois l'AMM obtenue débute un suivi à long terme du médicament, parfois qualifié de phase IV de vigilance. Durant toute la période de commercialisation, l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du produit en conditions réelles d'utilisation.

En effet, du fait des biais inhérents aux trois phases cliniques qui précèdent la mise sur le marché : conditions contrôlées, effectifs limités par rapport à la population

cible, durées d'expositions qui ne correspondent pas systématiquement aux régimes de traitement en vie réelle, exclusion des populations spéciales (entre autres, femmes enceintes ou allaitantes, individus souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale...); la vigilance des essais cliniques n'a pu analyser que les effets indésirables de survenue précoce et d'incidence élevée (excluant par nature les manifestations rares et/ou retardées). Cette phase IV permet également d'analyser les tendances de prescription ou le mésusage.

D'autres objectifs spécifiques peuvent être poursuivis, notamment par la mise en place d'études observationnelles, prospectives ou rétrospectives (promues ou non), afin d'approfondir les connaissances sur le vaccin. Cela peut conduire à l'extension ou à la restriction des indications, l'amélioration des formulations, l'élargissement des classes de population ciblées. Ces études sont souvent intégrées aux plans de gestion des risques (PGR), qui sont aujourd'hui des requis réglementaires lors de la mise sur le marché de médicaments contenant de nouvelles substances actives.

Néanmoins, les données de pharmacovigilance sont majoritairement issues des notifications spontanées, c'est-à-dire qui émanent directement des utilisateurs du produit, à savoir professionnels de santé, patients ou aidants (Figure 31).

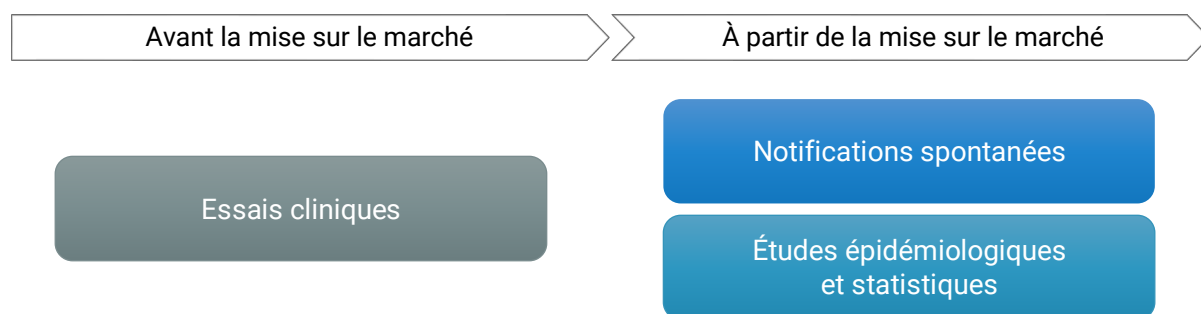


Figure 31 : Sources des données de pharmacovigilance au cours du cycle de vie du médicament

D'une manière générale, le rapport bénéfice/risque du médicament est obtenu par le croisement de toutes ces données à celles issues de la pharmacoépidémiologie et de la pharmacoéconomie. La première qui suit les tendances de prescription du médicament, la seconde qui approche son rapport bénéfice/coût. Cette analyse globale de l'utilisation du médicament autorise la prise de mesures adéquates si un risque venait à être détecté pour les utilisateurs finaux.

4.2. Production

En tant que substances biologiques et plus encore relevant du domaine infectieux, les vaccins sont produits dans des environnements spécialisés hautement réglementés, et nécessitent une assurance qualité sans faille.

D'une part, car comme tous les médicaments synthétisés en faisant appel au génie biologique, des variations qualitatives et quantitatives interlots sont attendues et inévitables. Cela explique en partie le fait qu'il faille entre 1 à 3 ans pour produire un vaccin, parfois plus pour des vaccins complexes, contre quelques semaines à 6 mois en général pour les médicaments chimiques (176).

D'autre part, car la plupart des vaccins sont administrés par voie injectable, ce qui contraint la chaîne de fabrication à des procédures aseptiques de très haut niveau jusqu'au conditionnement. Ainsi, il est estimé que 70 % de leur temps de fabrication est consacré aux contrôles de qualité et d'innocuité (177). L'arrivée de la génération des vaccins sous-unitaires a permis de réduire les risques inhérents à l'utilisation de matériel infectieux de manière drastique, mais au prix d'une complexification de la mise au point des formulations et des techniques de production, plus longues et plus onéreuses.

De plus, après avoir été produits, de nombreux vaccins nécessitent d'être conservés à de basses températures ce qui complexifie la logistique de transport et de stockage, et peut conduire à la survenue de situations spéciales.

Les étapes de production varient selon chaque plateforme vaccinale mais peuvent être schématiquement divisées en deux phases successives (65).

4.2.1. Phase de fabrication biologique et biochimique

Cette première phase conduit à l'obtention de la valence antigénique en quantité industrielle, communément appelée vaccin en vrac (*bulk vaccine*) (178) :

1. Constitution de la banque de germes, si applicable ;
2. Fermentation/mise en culture et amplification, selon le contexte ;
3. Récolte de l'antigène ;
4. Purification et concentration, si nécessaire ;
5. Inactivation de l'antigène produit, si nécessaire ;
6. Filtration stérile ;
7. Stockage de la valence antigénique (*bulk*).

4.2.2. Phase de mise en forme pharmaceutique

Cette seconde phase permet la fabrication du vaccin final, par l'association de ses différents composants et la réalisation de différentes étapes pharmaceutiques (178) :

1. Couplage des valences, si applicable ;
2. Formulation (ajout des excipients) ;
3. Répartition aseptique ;
4. Lyophilisation, si nécessaire ;
5. Conditionnement en lots, étiquetage (*labelling*) ;
6. Libération des lots par le fabricant ;
7. Libération des lots par les autorités nationales compétentes ;
8. Mise à disposition du vaccin ;
9. Stockage dans des environnements contrôlés.

Contrairement aux médicaments conventionnels, les vaccins ont la particularité de faire l'objet d'une exigence de libération de lot renforcée pour leur commercialisation dans l'Union européenne. Cela implique un double contrôle qualité : par le fabricant et par une autorité indépendante.

Cette libération renforcée du lot de vaccin avant sa mise sur le marché consiste en une revue complète du dossier de fabrication et un contrôle qualité, notamment en ce qui concerne l'activité, la stabilité et la sécurité microbiologique. Les paramètres contrôlés et les techniques utilisées sont harmonisés entre tous les laboratoires officiels européens, ce qui permet la reconnaissance mutuelle des certificats de libération émis lorsque les résultats sont conformes. Lorsque les lots ne sont pas conformes, ils sont détruits (179). Des dispositions similaires existent aussi aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Le laboratoire de contrôle de l'ANSM est le premier centre de libération de vaccins en Europe. Près de 40 % des lots de vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins administrées en France chaque année sont libérés par l'Agence, qui contribue également largement aux programmes de vaccination des Nations unies (libération de lots pour l'OMS dans le cadre de la préqualification) (179,180).

Vaccinovigilance

La vaccination est une technique médicale essentielle devenue courante, avec un recul de plusieurs décennies d'utilisation dans des populations significatives. Les vaccins sont considérés dans leur globalité comme efficaces et sûrs lorsqu'ils sont utilisés de manière conforme (69). Toutefois, comme tous les médicaments, les vaccins ne sont pas dénués de risques. Le plus souvent, les risques liés aux vaccins sont minimes, attendus, et de loin inférieurs à ceux encourus par la contraction d'une maladie évitable par la vaccination. Pour ce qui est des événements indésirables graves, ceux-ci sont rares et il est admis que la plupart guérissent spontanément sans entraîner de séquelles à long terme. Les événements indésirables qui surviennent à la suite de l'administration d'un vaccin sont couramment dénommés manifestations postvaccinales indésirables (MAPI [AEFI]) (81,181).

Le socle de données de sécurité obtenu lors des essais cliniques, effectués dans des conditions strictes et standardisées chez des milliers de volontaires, sur de longues périodes allant jusqu'à plusieurs années, permet d'établir le profil de risque général d'un vaccin et de caractériser la fréquence d'apparition de ses MAPI les plus communes. Pour autant, comme nous l'avons vu auparavant, l'acquisition de connaissances sur les risques se poursuit tout au long du cycle de vie du vaccin. Cela est même indispensable, car les essais cliniques, par leurs limites, ne permettent pas d'identifier les MAPI les plus rares, ainsi que les risques potentiels ou avérés liés à l'utilisation du vaccin en situation réelle.

La surveillance de ces risques liés à la vaccination, du développement à la mise à disposition des vaccins auprès des populations, est assurée par la vaccinovigilance. Celle-ci constitue une composante essentielle de la réussite des programmes de vaccination, en particulier du fait de la faible tolérance du grand public vis-à-vis des MAPI.

Dans les parties suivantes, l'angle retenu pour les considérations réglementaires sera Européen, à l'exception des concepts internationaux harmonisés.

1. Particularité des vaccins en pharmacovigilance

D'après la définition formulée précédemment, les vaccins anti-infectieux forment une immunoprophylaxie active qui répond à la définition des médicaments par fonction. Comme tous les médicaments, ils doivent donc répondre à des exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité. Toutefois, les vaccins constituent des produits uniques au sein des médicaments. À ce titre, l'évaluation et le maintien de leurs profils de sécurité nécessitent à la fois des concepts de pharmacovigilance partagés entre tous les médicaments et des considérations spécifiques liées à leurs caractéristiques particulières.

La différence la plus évidente avec les médicaments conventionnels est que les vaccins sont administrés dans une indication préventive, afin de réduire chez des sujets généralement non malades le risque d'une maladie de survenue hypothétique (182). De ce fait, plus l'incidence de cette maladie est faible, plus le bénéfice direct de la vaccination apparaît difficilement visible. Or, dès qu'un vaccin agit sur la chaîne de transmission d'une maladie, le bénéfice vaccinal n'est plus seulement individuel (183). L'immunité collective est un autre bénéfice, indirect, qui permet à la fois la protection d'individus pour lesquels la vaccination est contre-indiquée, et peut être recherchée lors d'épidémies dans le but d'interrompre les chaînes de contamination (1).

D'autre part, les vaccins sont le plus souvent administrés à des effectifs de tailles très importantes, principalement chez des enfants en bas âge et des personnes âgées, qui constituent des cibles particulières et sensibles (184). Ces classes d'âges extrêmes sont naturellement plus à risque de présenter des MAPI, mais également de développer des affections attendues à ces âges et sans rapport avec la vaccination. De plus, chez les enfants, plusieurs vaccins sont fréquemment administrés concomitamment, ce qui limite fortement voire empêche l'établissement de liens de causalité formels.

Contrairement à la plupart des médicaments, les vaccins sont administrés selon des schémas précis qui conditionnent leur efficacité. L'efficacité vaccinale ne peut donc être atteinte qu'avec une adhésion forte de la société dans les programmes vaccinaux, adhésion qui dépend beaucoup de la confiance dans les vaccins, elle-même naturellement plus faible qu'avec les autres médicaments, pour lesquels l'acceptation du risque dépend globalement de la gravité de la maladie traitée (69).

D'un point de vue pharmaceutique, les préparations antigéniques utilisées dans les vaccins sont de grosses molécules, administrées majoritairement en parentéral. Cela peut entraîner la survenue de situations spéciales moins fréquemment retrouvées avec les médicaments oraux. Les différents composants pris individuellement ou dans leur ensemble peuvent être responsables d'effets indésirables ou d'interactions vis-à-vis d'une maladie, d'autres vaccins ou produits pharmaceutiques. En outre, la plupart des vaccins possèdent des exigences logistiques particulières, en premier lieu pour ce qui concerne la chaîne du froid. Cela influe aussi sur la fréquence des situations spéciales, en plus de complexifier l'accès à la vaccination dans certaines régions du globe.

En comparaison avec la majorité des médicaments, les vaccins les plus utilisés actuellement sont des produits biologiques complexes. Ils peuvent de ce fait présenter une variabilité intrinsèque liée aux composants et méthodes mises en œuvre lors de leur fabrication (185). Or, de telles variations, même minimales, pourraient potentiellement impacter la qualité finale du vaccin, et modifier ses profils d'efficacité et de sécurité (184). Dans ces conditions, l'analyse par lot de fabrication est essentielle avec les vaccins et explique l'importance de la collecte exhaustive des numéros de lot.

En ce qui concerne les activités de surveillance, la détermination de l'imputabilité est l'un des grands défis en pharmacovigilance opérationnelle et à plus forte raison lorsqu'elle concerne les vaccins. Des méthodes communément utilisées dans l'évaluation des effets indésirables médicamenteux ont peu de sens en vaccinovigilance. C'est le cas du déchallenge, car les vaccins sont souvent administrés en une seule fois, ou avec des délais notables entre chaque dose, et l'efficacité sur le long terme traduit une activité de la réponse immunologique y compris à distance de l'administration. C'est aussi le cas du rechallenge, en particulier pour les MAPI graves, qui contre-indiquent le plus souvent toute nouvelle administration (184).

Finalement, les vaccins contre un bénéfice conditionnel et différé exposent à un risque potentiel et immédiat (186). L'évaluation de leur balance bénéfice/risque ne peut être basée uniquement sur des éléments individuels et doit également prendre en compte des aspects populationnels. Elle est d'autant plus importante que certaines vaccinations sont parfois obligatoires dans certains pays (183). Toutes ces particularités réclament logiquement une expertise distincte et la mise en place d'une surveillance dédiée, raison d'être de la vaccinovigilance.

2. Objectifs et activités de la vaccinovigilance

Le groupe de travail sur la pharmacovigilance des vaccins du CIOMS a défini en 2007 la vaccinovigilance comme « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la communication des manifestations postvaccinales indésirables et autres problèmes liés aux vaccins ou à la vaccination, et à la prévention des effets indésirables du vaccin ou de la vaccination. » (184)

Les systèmes de vaccinovigilance varient considérablement selon les pays dans leurs structures, leurs méthodes et leurs performances (184). En revanche, il s'agit toujours d'un élément clé de tout programme de vaccination. Leurs objectifs sont multiples et ils visent entre autres à (187) :

- Assurer la robustesse de la surveillance des vaccins ;
- Améliorer la détection et l'analyse des signaux liés aux vaccins ;
- Améliorer l'évaluation de l'imputabilité des vaccins dans les MAPI ;
- Améliorer la rapidité de l'évaluation des signaux, en particulier lorsqu'émerge un problème nouveau et prioritaire relatif à la sécurité vaccinale, lorsque les recommandations vaccinales incluent un nouveau vaccin ou sont élargies, en cas de crise de santé publique, par exemple en cas de pandémie ou lorsque des campagnes de vaccination de masse sont mises en place ;
- Participer à l'amélioration des connaissances scientifiques sur les mécanismes d'action des MAPI et faciliter l'intégration des progrès pour améliorer la qualité des vaccins et donc la sécurité des vaccinés ;
- Améliorer la pratique clinique pour prévenir, identifier et gérer les MAPI ;
- Améliorer la collaboration entre les différentes activités de vaccinovigilance.

Les activités de surveillance des vaccins peuvent être autonomes ou incluses aux activités de pharmacovigilance. Elles suivent un processus continu assuré tout au long du cycle de vie du vaccin, qui veille à ce que les balances bénéfiques/risques individuelles et populationnelles de chaque vaccin, y compris en développement, restent favorables au cours du temps. Pour satisfaire cette ambition, tous les acteurs impliqués dans la vaccination (institutionnels, titulaires d'AMM, professionnels de santé et patients) sont amenés à jouer un rôle dans l'exécution des activités de vaccinovigilance telles que (69,184,188,189) :

- La détection précoce en vie réelle des signaux liés aux vaccins et la mise en place de mesures de minimisation des risques appropriées et rapides ;
- La gestion des risques potentiels et identifiés liés à la vaccination tout au long du cycle de vie du vaccin, y compris tous les problèmes liés à la qualité ;
- L'identification des problèmes éventuels avec des lots de vaccins spécifiques ;
- L'identification, la correction et la prévention des erreurs de vaccination dues à des problèmes de préparation, de manipulation, de stockage, d'administration ou d'élimination des vaccins ;
- La prévention des erreurs d'imputabilité pour les MAPI fortuites qui n'ont pas de lien avec la vaccination ;
- L'estimation des taux d'incidence des MAPI en sous-population par rapport aux cohortes des essais cliniques et à la population générale ;
- La recherche des mécanismes d'action potentiels des MAPI inattendues, puis la mise en place éventuelle d'essais destinés à vérifier ces hypothèses ;
- La mise à jour régulière des documents de référence, notamment pour ce qui est relatif aux contre-indications.

Les évolutions technologiques renforcent la capacité à mener toutes ces activités de surveillance de façon active. En parallèle, les progrès en immunologie et en génomique permettent de mieux comprendre la réponse immunitaire aux vaccins et les mécanismes biologiques impliqués dans la survenue de MAPI.

Enfin, il est établi que la réussite des programmes de vaccination est en grande partie liée à la confiance du public dans les vaccins. Le moindre déficit de confiance dans un vaccin en particulier pourrait impacter négativement l'acceptabilité de la vaccination en général (69). Or, comme a pu le dire l'immunologue Alain Fisher « la confiance ne peut pas être une injonction verticale émanant des autorités de l'État ».

C'est pourquoi la vaccinovigilance doit également participer au développement de l'éducation sur les risques vaccinaux de la population et des professionnels de santé, afin de réduire d'une part l'incidence des MAPI évitables telles que les réactions aux sites d'injection liées à l'anxiété ou les douleurs associées à la vaccination, et d'autre part, de maintenir une confiance élevée du public dans la vaccination (69).

3. Vaccinovigilance opérationnelle

3.1. Manifestations postvaccinales indésirables

D'une manière générale, il est important de distinguer pour tous les médicaments l'évènement indésirable (EI [AE]), qui survient chez un patient après l'administration d'un médicament, mais sans qu'un lien de causalité soit forcément établi avec ce traitement ; de l'effet indésirable médicamenteux ou réaction indésirable (EIM [ADR]), qui diffère par le fait qu'une relation de cause à effet est suspectée entre l'administration du médicament et la survenue de l'évènement (190,191) ; et de l'erreur médicamenteuse (EM [ME]), définie comme tout écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient (192). Avec les vaccins, « erreur de vaccination » est fréquemment employée comme synonyme (Figure 32).

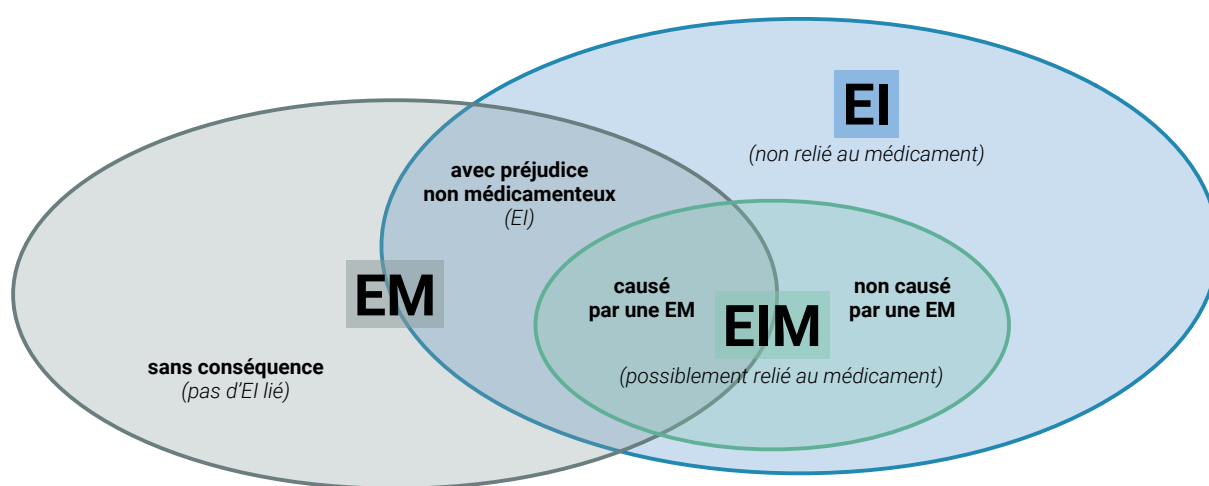


Figure 32 : Relations entre évènement indésirable (EI), effet indésirable médicamenteux (EIM) et erreur médicamenteuse (EM) (193)

D'un point de vue réglementaire, un EI rapporté spontanément par un patient ou un professionnel de santé avec un lien de causalité non établi ou inconnu répond à la définition d'un EIM, car l'action de déclaration vaut suspicion (191).

Les vaccins se démarquent avec la notion plus spécifique de manifestation post-vaccinale indésirable (MAPI), définie réglementairement comme « tout évènement médical indésirable consécutif à une vaccination, qu'il résulte de l'utilisation du vaccin ou du processus de vaccination, ou constitue un évènement fortuit non relié au vaccin mais temporellement associé à la vaccination. Il peut s'agir d'une manifestation néfaste ou inattendue, d'un résultat biologique anormal, d'un symptôme, d'une maladie... » (184)

3.1.1. Catégories de MAPI

Les MAPI sont classifiées et définies par le CIOMS selon cinq catégories (184).

a) MAPI liée au vaccin

Réaction individuelle provoquée ou précipitée par un vaccin en raison d'une ou plusieurs propriétés inhérentes au produit vaccinal, y compris lorsque ce dernier a été préparé, manipulé et administré correctement. Le plus souvent, le mécanisme exact de la réaction liée au vaccin est mal connu. Il peut s'agir d'une (184) :

- Réaction associée à la voie et/ou au site d'administration du vaccin ou certaines de ses caractéristiques spécifiques ;
- Réaction idiosyncrasique à médiation immunitaire, locale ou systémique (par exemple, réaction anaphylactique) ;
- Réaction liée à la réplication de l'agent microbien utilisé comme antigène chez le vacciné ou un contact proche du vacciné (par exemple, avec un VVA) ;
- Réaction liée à l'effet toxique direct de l'un des composants du vaccin ou d'un contaminant dans le cas d'un défaut de qualité.

Il est aussi important de noter que des MAPI liées aux vaccins peuvent révéler une prédisposition à d'autres événements indésirables chez certaines personnes à haut risque. Dans ces cas précis, la combinaison de comorbidités et d'une propriété inhérente au vaccin est l'origine de la réaction, qui ne se produira donc pas chez la majorité des vaccinés (184).

b) MAPI liée à un défaut de qualité du vaccin

Réaction qui est provoquée ou précipitée par un vaccin, due à un ou plusieurs défauts de qualité du vaccin, y compris son dispositif d'administration tel que fourni par le fabricant (184). Le défaut qualité peut également être lié à une falsification (194).

c) MAPI liée à une erreur de vaccination

Réaction causée par une mauvaise manipulation, prescription ou administration du vaccin. Les réactions liées à une erreur de vaccination peuvent conduire à un préjudice corporel, à une protection immunitaire insuffisante, à des coûts additionnels (par exemple en cas de revaccination ou de la nécessité de soins) et à un déficit de confiance dans les programmes de vaccination. Il peut s'agir d'une (184) :

- Erreur dans la gestion des stocks (par exemple, excursions de température, non-respect des dates de péremption), qui peut entraîner des réactions locales ou systémiques dues à des changements de la nature physique du vaccin, ou un échec vaccinal... ;
- Erreur de prescription ou non-respect des recommandations d'utilisation du vaccin (par exemple, non-respect des modalités de prescription [doses ou schéma vaccinal], des indications et contre-indications, absence de prise en compte des précautions d'emploi), qui peut entraîner un échec vaccinal, une réaction anaphylactique, des infections... ;
- Erreur d'administration (par exemple, injection d'un produit autre que le vaccin prévu, utilisation d'un diluant incorrect, technique non stérile ou procédure inappropriée avec un flacon multidoses, non-respect des règles de sécurité sur le lieu de vaccination), qui peut entraîner un échec vaccinal, des infections, des réactions liées aux autres produits administrés, ou conduire à des blessures corporelles...

Les réactions liées à la vaccination sont évitables, il est donc primordial de les identifier et de mettre en place des mesures de prévention des risques destinées à les empêcher.

d) MAPI liée à l'anxiété face à la vaccination

Réaction provoquée par les inquiétudes que suscite la vaccination, en anticipation ou après l'administration. Cette réaction est dans la majorité des cas sans rapport avec la composition du vaccin, mais avec l'injection (184).

La plus fréquente des MAPI d'anxiété est le malaise vagal, en particulier chez les individus qui craignent les aiguilles. Bien que bénigne, il est essentiel d'exclure tout choc anaphylactique sous-jacent. Une hyperventilation et des symptômes associés (céphalées, paresthésies bucco-faciales, vertiges, vomissements...) peuvent également se manifester, et plus globalement tout signe de stress pouvant aller jusqu'à la crise d'angoisse.

Ces manifestations peuvent dans la plupart des cas être limitées par la pédagogie. La communication transparente sur la réalité des risques et la dédramatisation de l'acte vaccinal sont d'autant plus importantes qu'elles peuvent participer à renforcer l'adhésion du public aux programmes de vaccination, en particulier en cas d'anxiété collective.

e) MAPI fortuite

Réaction ayant une autre cause que l'une des réactions détaillées ci-dessus, mais qui présente une temporalité compatible avec la vaccination, c'est-à-dire qu'elle survient en même temps ou peu de temps après l'administration d'un vaccin. Cette association temporelle fortuite peut être responsable de la mise en cause abusive d'un vaccin. Ces erreurs d'imputabilité sont inévitables étant donné le grand nombre de doses de vaccins administrées, notamment lors de campagnes de vaccination de masse (184).

Nous l'avons déjà évoqué, les vaccins sont fréquemment administrés à des âges extrêmes, au moment où infections et maladies, y compris congénitales ou neurologiques chez les jeunes enfants, sont courantes. De nombreux événements, y compris des décès, peuvent donc possiblement être attribués à tort aux vaccins.

Dans tous les cas, bien que certaines de ces MAPI puissent être prévisibles, une étude d'imputabilité approfondie est toujours indispensable afin de communiquer sur la réalité des risques du vaccin. Il s'agit d'une préoccupation majeure pour garantir que les programmes vaccinaux atteignent leurs objectifs et limiter les conséquences d'un déficit de confiance de la population dans la vaccination.

3.1.2. Critères de gravité et fréquence des MAPI

a) Gravité et sévérité

Les critères de gravité d'un événement ou d'une réaction indésirable sont évalués de la même façon pour tous les médicaments. Il faut bien différencier gravité et sévérité, car bien que les termes puissent être fréquemment utilisés de manière interchangeable dans le langage courant, leur sens et leur portée sont différents.

La gravité est définie réglementairement par l'ICH et déterminée sur la base de l'issue de l'événement indésirable, de l'état général du patient ou des mesures mises en œuvre (intervention). Un événement/réaction indésirable est considéré grave ou sérieux (EIG [SAE]/EIGM [SAR]) lorsqu'il (190) :

- Provoque le décès ;
- Entraîne un risque vital direct pour le patient ;
- Déclenche ou prolonge une hospitalisation ;

- Entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ;
- Se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- Est considéré médicalement significatif.

En Europe, une liste d'évènements médicaux significatifs, sérieux par nature, est maintenue régulièrement à jour par l'EMA (*IME list, Important Medical Events list*) (195).

De plus, un groupe de cas similaires (ou *cluster*), constitué par au moins deux cas reliés temporellement, et/ou géographiquement (au sein d'une même zone), et/ou par le vaccin utilisé (194), peut également constituer un critère de gravité.

La sévérité est utilisée pour décrire l'intensité d'un évènement spécifique ; elle peut être bénigne, modérée ou sévère. L'évènement lui-même, cependant, peut avoir une importance médicale mineure.

La fièvre par exemple est un évènement médical courant et spontanément non grave, mais qui peut présenter une sévérité considérée bénigne ou modérée. Une réaction anaphylactique, en revanche, est toujours un évènement grave, potentiellement mortel.

b) Fréquence et temporalité

Une MAPI peut être classée selon sa fréquence de survenue au cours des essais cliniques :

- Très fréquente : >10 % des personnes vaccinées ;
- Fréquente : 1 à 10 % ;
- Peu fréquente : 0,1 à <1 % ;
- Rare : 0,01 % à $<0,1$ % ;
- Très rare : $<0,01$ % ;
- Indéterminée : MAPI non rapportée lors des essais cliniques mais uniquement après la mise sur le marché, dont la fréquence ne peut être estimée sur la seule base des notifications spontanées.

Quelle que soit la fréquence, la temporalité de survenue de la réaction peut être immédiate, retardée, voire très à distance de l'administration du vaccin.

Nous présentons ci-après quelques exemples de MAPI fréquentes et rares :

MAPI fréquentes

L'épisode vasovagal (évanouissement) est la MAPI immédiate la plus fréquente chez les adultes et les adolescents. Il peut survenir instantanément ou peu de temps après la vaccination. À noter, les nourrissons et les enfants s'évanouissent rarement. De manière conservatrice, toute perte soudaine de conscience chez les jeunes enfants doit amener à suspecter une réaction anaphylactique.

Parmi les MAPI les plus fréquentes sont également rapportées les réactions locales au site d'injection. Attendues avec tous les vaccins, elles se déclarent de façon plus ou moins retardée. Il s'agit en majorité de douleurs, rougeurs, gonflements, démangeaisons ou sensations de brûlure. Le plus souvent bénignes, elles durent quelques jours.

MAPI rares

Bien que très rare, l'anaphylaxie est une MAPI immédiate systémique qui survient dans les 15 minutes suivant la vaccination. C'est la MAPI la plus grave, elle présente un risque vital. Il est indispensable de savoir distinguer une réaction anaphylactique d'un évanouissement ou de convulsions.

Les convulsions fébriles sont rares et surviennent généralement chez les enfants en bas âge, une semaine à 10 jours après une première injection avec certains vaccins en particulier vivants atténués (vaccin ROR notamment).

La survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (SGB) en tant que MAPI est très rare et le lien de causalité avec un vaccin est souvent complexe à établir. Le SGB est une maladie auto-immune rare, probablement déclenchée par une infection mineure, qui se caractérise par l'apparition d'une paralysie flasque aiguë rapidement progressive, ascendante et symétrique. Le SGB est résolutif mais peut parfois laisser des séquelles.

Enfin, des cas de syndrome douloureux régional complexe sont parfois signalés après une vaccination. Rares, il pourrait plutôt s'agir d'une réaction non spécifique au traumatisme mineur causé par l'injection, sans lien direct avec le vaccin administré.

3.1.3. Actions consécutives à une MAPI

Préalablement à la vaccination, la vérification des contre-indications, bien qu'elles soient très occasionnelles avec les vaccins, doit être réalisée avec attention. Ensuite, lors de la survenue d'une MAPI, la prise en charge du patient est bien entendu la réponse primaire. Pour que celle-ci soit adaptée, tout professionnel de santé exposé à des patients vaccinés doit être en mesure d'identifier rapidement la manifestation indésirable.

Les MAPI les plus fréquentes et attendues peuvent être prévenues et gérées assez facilement. Par exemple, l'anxiété peut être réduite grâce à une pédagogie efficace et un environnement rassurant ; la fièvre ou la douleur au site d'injection peuvent être traitées par l'administration si besoin d'un antalgique ou d'un antipyrétique. La majorité de ces MAPI sont mineures : elles correspondent à des symptômes bénins, de courte durée, qui peuvent disparaître spontanément sans nécessiter de traitement particulier.

À l'inverse, les événements graves par leur rareté sont difficilement anticipables. Ils réclament une prise en charge médicale immédiate et spécifique, condition *sine qua non* à une résolution rapide et sans séquelles à long terme. L'anaphylaxie par exemple, très rare mais possiblement fatale, nécessite qu'un kit d'urgence soit toujours disponible sur le lieu d'administration du vaccin (81).

Dans un second temps, des investigations doivent être conduites afin de guider si nécessaire la mise en place de mesures de gestion du risque. Ces actions préventives ou correctives seront adaptées notamment au type de MAPI, au nombre d'individus affectés, et à l'impact sociétal. Elles peuvent être appliquées dès les résultats préliminaires (avant la finalisation de la détermination d'imputabilité, qui peut prendre beaucoup de temps), à l'exception près des mesures qui pourraient perturber un programme vaccinal entier (telles que la suspension ou le retrait d'un vaccin), pour lesquelles il est recommandé d'attendre que l'évaluation approfondie soit terminée (196).

3.2. Rapport de sécurité de cas individuel (ICSR)

Un cas de vigilance valide comporte obligatoirement les quatre critères minimaux suivants : une source de notification identifiable ; un patient identifiable ; un ou plusieurs médicaments suspects ; un ou plusieurs événements indésirables (197).

3.3. Surveillance des MAPI

La surveillance des MAPI est à la base du processus de vaccinovigilance. C'est une étape d'une importance capitale qui ne peut être sous-estimée, car sans une détection précoce et efficace des événements indésirables, il est inéluctablement impossible d'entreprendre une évaluation. Cette tâche est assurée par les autorités réglementaires compétentes et les titulaires d'AMM.

3.3.1. Surveillance clinique

La surveillance clinique des MAPI s'inscrit dans les objectifs des essais cliniques décrits précédemment. Elle répond à différentes recommandations internationales qui s'appliquent à tous les médicaments et définissent notamment quelles sont les données à collecter et à notifier aux autorités selon les exigences locales. Toute survenue d'EI au cours d'un essai est enregistrée par l'investigateur, même s'il ne semble exister aucun rapport évident.

Les EI et les anomalies biologiques définis dans les protocoles d'essais comme d'intérêt particulier (EIIP [AESI]) font l'objet d'une surveillance accrue et continue. L'investigateur doit les rapporter au promoteur conformément aux modalités prévues dans le protocole afin qu'ils soient analysés avec attention (198). Les EIIP sont transmis aux autorités de façon périodique et agrégée, à moins qu'une communication sans délai ne soit réclamée. Cela peut être le cas lorsque les enjeux de santé publique sont élevés, ce qui est fréquent avec les vaccins, quel que soit le lien de causalité ou la prévisibilité de l'EIIP.

En revanche, tous les EIGM doivent être signalés au promoteur sous 48 heures (sauf exception prévue dans le protocole d'essai). Toutefois, seuls les cas de suspicions de réactions indésirables graves inattendues (SUSAR), c'est-à-dire lorsque les EI ne sont pas mentionnés dans la documentation de référence (RSI), doivent être transmis aux autorités, avec une temporalité qui varie selon la gravité (sous 7 jours pour les décès et cas considérés comme ayant pu mettre en jeu le pronostic vital du patient ; 15 jours pour les autres EIGM) (190). Le promoteur doit s'assurer que seuls les EIGM qui présentent une relation causale « raisonnable » sont évalués quant au caractère attendu ou non, puisque le statut de SUSAR peut impacter de façon critique le bon déroulé d'un essai clinique, en conduisant par exemple à une levée de l'aveugle.

Enfin, peuvent être notifiées aux autorités certaines situations qui pourraient être susceptibles d'entraîner des changements notables dans la conduite de l'investigation, ou d'influer négativement sur le rapport bénéfice/risque du médicament expérimental. Ces situations sont évaluées au cas par cas du point de vue médical et scientifique.

D'un point de vue statistique, plus les MAPI sont rares, plus elles sont difficilement détectables. Les effectifs restreints lors des essais, même pour des phases III de grande ampleur, préviennent l'identification de ces réactions. Il en va de même pour les réactions d'apparition tardive qui sont peu détectées du fait de la durée limitée des essais. Cela est d'autant plus important avec les vaccins, dont l'action perdure après l'administration.

3.3.2. Surveillance postcommercialisation

La surveillance postcommercialisation des MAPI tente de répondre aux objectifs de la vaccinovigilance déjà détaillés plus tôt (II:B-2 ci-dessus). Comme pour tous les médicaments, cette phase permet de mesurer l'efficacité du vaccin en conditions réelles d'utilisation et d'identifier les événements indésirables rares, afin d'affiner et confirmer en population réelle les profils de sécurité issus des essais cliniques.

En effet, la population vaccinée en situation réelle est beaucoup plus hétérogène et peut être suivie dans la durée. Cela permet une analyse de la réponse immunitaire à long terme et la détermination des MAPI les plus rares. Ces événements sont détectés par une surveillance continue de routine et, si nécessaire, évalués par des moyens plus approfondis que nous allons détailler.

La surveillance de routine met en œuvre différentes méthodes complémentaires qui peuvent être décomposées en une surveillance passive et active. Elle est exécutée à l'échelle nationale et internationale et nécessite une collaboration étroite de toutes les parties prenantes.

a) Surveillance passive des vaccins

La surveillance passive des vaccins repose sur la collecte spontanée d'informations provenant de diverses sources, telles que les professionnels de la santé, les patients et les fabricants de vaccins. Ces informations sont ensuite analysées pour identifier des signaux potentiels qui pourront faire l'objet d'investigations et de mesures le cas échéant.

Chaque professionnel de santé est tenu de déclarer immédiatement aux autorités compétentes la survenue de toute MAPI : c'est la notification spontanée. Suivant une approche conservatrice, tout évènement même douteux doit être rapporté (194) :

- MAPI grave (notamment hospitalisation ou décès suivant la vaccination) ;
- MAPI de fréquence supérieure à celles prévues ou de gravité inhabituelle ;
- MAPI inattendue associée à un vaccin nouvellement autorisé ;
- MAPI individuelle ou *cluster* qui présenteraient un risque pour la santé publique.

L'OMS recommande également que soient déclarées :

- MAPI liée à une erreur de vaccination (situation spéciale vaccinale) ;
- MAPI significative ou inexpliquée qui survient dans les 30 jours consécutifs à une vaccination ;
- MAPI qui entraîne des préoccupations sociétales majeures.

En Europe, les systèmes de surveillance passive des vaccins sont intégrés aux centres de pharmacovigilance et tous les États membres de l'UE rapportent à l'EMA (par le système EudraVigilance). Aux États-Unis, un système dédié appelé *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) est géré conjointement par la FDA et les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). D'autres systèmes passifs spécifiques existent à travers le monde. L'OMS travaille constamment à leur développement, ce fut le cas notamment avec son « plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 » qui visait à améliorer la surveillance globale et la sécurité d'utilisation des vaccins, en particulier dans les pays à faibles revenus (199).

Bien qu'essentiels à la vigilance, les systèmes de surveillance passive se basent sur des données déclaratives, ce qui présente de nombreuses limites, exacerbées avec les vaccins. C'est le cas en particulier de la sous-déclaration des cas : par exemple, seule une faible proportion de MAPI est rapportée, car elles apparaissent spontanément sans rapport avec la vaccination. Mais aussi à l'inverse de la surdéclaration, qui implique que de nombreuses MAPI soient déclarées alors qu'elles ne sont en réalité pas liées au vaccin. De plus, les données sont régulièrement de qualité insuffisante.

Comme avec les médicaments conventionnels, il est impossible de déterminer avec précision le taux d'exposition au vaccin en population réelle, car il existe souvent des différences notables entre le nombre de doses distribuées et le nombre de doses réellement administrées. La prise en compte de ce biais est capitale pour l'interprétation des taux de survenue de MAPI, d'autant plus que la surveillance passive ne recueille pas de données sur les populations non vaccinées (69).

Enfin, les données issues des systèmes de surveillance passive sont très souvent mal interprétées, qu'il s'agisse des médias ou du grand public, en raison de la perception courante mais erronée selon laquelle une relation temporelle potentielle entre une MAPI et l'administration d'un vaccin entraînerait un lien de causalité systématique. Cela peut générer un bruit de fond qui peut parasiter les activités de vaccinovigilance.

b) Surveillance active des vaccins

À la différence de la surveillance passive, la surveillance active repose sur des méthodes proactives de collecte de données. Ces dernières sont alors dites « sollicitées ». Le caractère structuré de cette surveillance permet de mieux maîtriser certains facteurs de confusion et limites de la surveillance passive, et d'approfondir lorsque cela est nécessaire l'investigation des potentiels signaux détectés par les systèmes passifs. Cela dit, les systèmes de surveillance active requièrent des moyens en général plus importants (200).

La composante principale de la surveillance active est l'étude de sécurité post-autorisation PASS (EMA)/PAS (US FDA), qui peut prendre diverses formes que nous allons présenter. En Europe, les PASS sont définies réglementairement par l'EMA comme « toute étude relative à un médicament autorisé menée dans le but d'identifier, de caractériser ou de quantifier un danger pour la sécurité, de confirmer le profil de sécurité du médicament ou de mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques. » (22). Elles apportent des données additionnelles de sécurité et d'efficacité, par exemple dans des sous-populations non évaluées au stade clinique et peuvent aussi contribuer aux extensions d'indications. Les PASS sont soit volontaires, soit imposées par les autorités. Dans ce dernier cas, le détenteur de l'AMM est obligé de conduire une étude dont le protocole est validé par le PRAC.

La méthode la plus communément utilisée consiste à mettre en place des études ciblées. Elles sont de deux types : les essais cliniques (ou études interventionnelles, c'est-à-dire qui incluent une intervention délibérée et contrôlée. Ces modèles incluent des études de pharmacocinétique et pharmacodynamique, d'utilisation étendue, d'interactions médicamenteuses...) et les études observationnelles (ou non interventionnelles/épidémiologiques, qui se contentent de recueillir des données sans intervention sur les participants).

L'objectif n'étant pas ici d'être exhaustif, nous nous attarderons à présenter deux types d'études observationnelles analytiques fréquemment utilisées en vigilance.

Les études de cohorte, observationnelles ou parfois interventionnelles, sont soit prospectives ou rétrospectives. Ces études sont menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins dans des échantillons représentatifs de la population réelle à plus ou moins long terme, et identifier des facteurs qui pourraient influencer ces paramètres. Elles suivent un groupe d'individus « exposés » à un vaccin spécifique sur une période définie, et comparent les données collectées (taux d'incidence de la maladie ciblée par le vaccin, MAPI éventuelles...) avec ceux d'un groupe de « non-exposés » (c'est-à-dire non vaccinés ou vaccinés avec un autre vaccin) (Figure 33). Les études de cohorte peuvent présenter des biais, notamment de sélection ou de suivi.

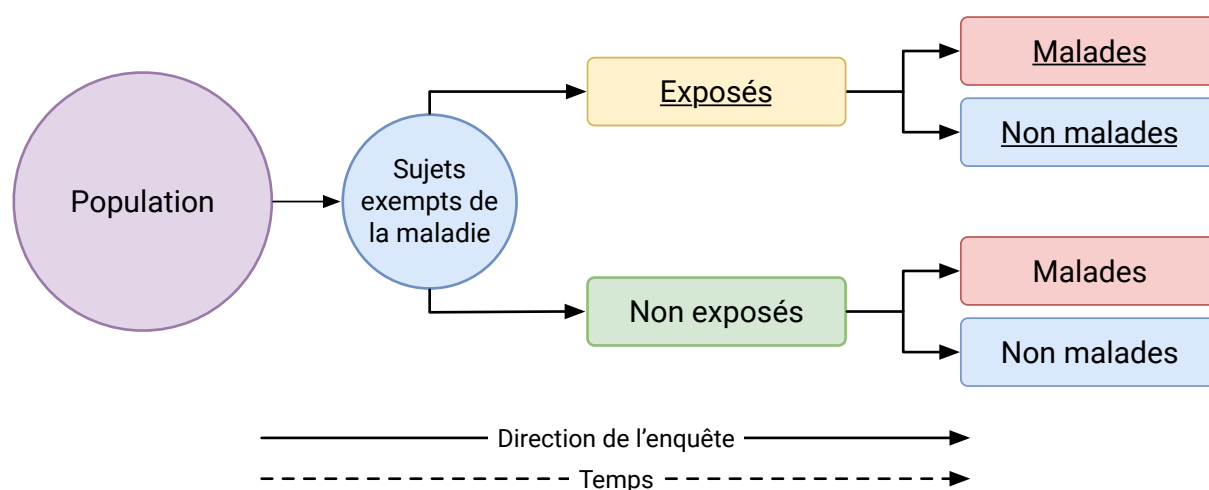


Figure 33 : Études de cohorte (201) (CC BY-SA)

Les études cas-témoins sont observationnelles et rétrospectives. Elles cherchent également à mettre en évidence un lien entre l'exposition à un vaccin et la survenue d'une maladie ou d'une MAPI, y compris rare. En revanche, contrairement aux études de

cohortes, plusieurs facteurs d'exposition et une seule maladie/MAPI sont étudiés. Les études cas-témoins comparent les caractéristiques d'un groupe de « cas », d'individus ayant développé une maladie ou une MAPI, et un groupe « témoin » d'individus semblables, qui n'ont pas développé la maladie d'intérêt ou d'évènement indésirable. La vaccination est un facteur d'exposition (Figure 34). Les études cas-témoins peuvent être exposées à des biais de sélection ou de mémoire.

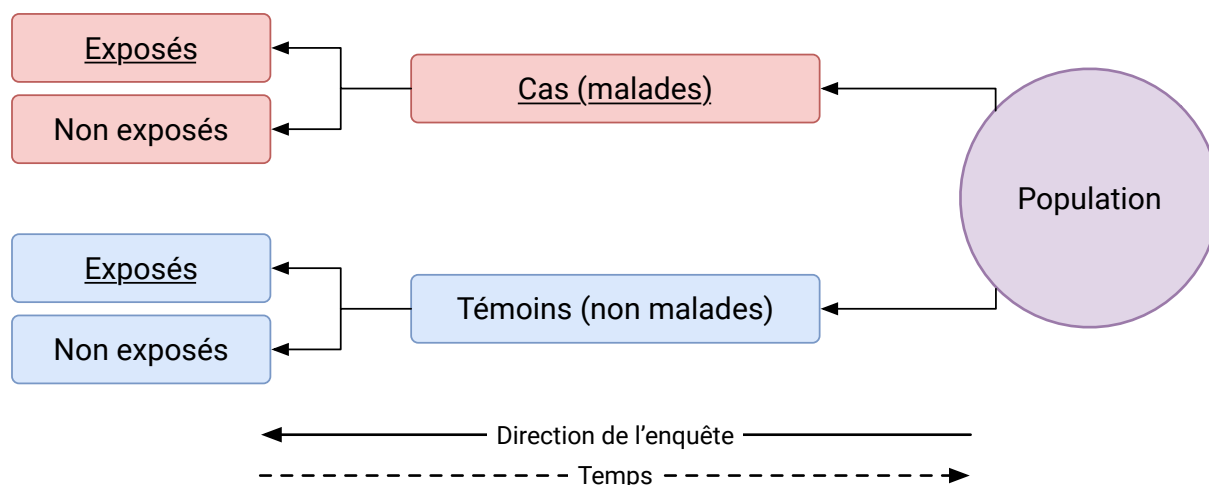


Figure 34 : Études cas-témoins (201) (CC BY-SA)

En plus des études de cohortes et cas-témoins, deux autres types d'études ont démontré leur efficacité en vaccinovigilance : les séries de cas autocontrôlées (SCCS) et les intervalles de risque autocontrôlés (SCRI) (202). Ces modèles combinent en quelques sortes la puissance et la simplicité d'une étude de cohorte avec l'économie d'une étude cas-témoin. Ils sont applicables lorsque la responsabilité de l'exposition dans la survenue de l'évènement d'intérêt n'est plausible que dans un intervalle de temps limité (203).

Le grand intérêt de ces deux modèles en vaccinovigilance est qu'ils permettent de corriger un biais spécifique du « vacciné sain » (*healthy vaccinee bias*), défini par le fait que les individus en meilleure santé sont plus susceptibles de suivre les recommandations vaccinales afin de protéger leur santé, ce qui conduit en l'absence de correction à une surestimation de l'efficacité du vaccin (203).

Le modèle SCCS est utilisé pour étudier l'association entre une exposition variable dans le temps et un évènement indésirable. La survenue de l'évènement indésirable est comparée au cours de différents intervalles de temps prédéfinis, soit comme « intervalle à risque » (pour la période qui suit rapidement la vaccination) soit comme « intervalle

contrôle» (périodes à distance de la vaccination), chez un même individu qui agit alors comme son propre contrôle. L'hypothèse est que la survenue de l'évènement indésirable est indépendante du temps en l'absence d'exposition (vaccin). En comparant l'incidence de l'évènement indésirable au cours des différents intervalles chez un même individu, il est possible d'estimer son incidence relative. Le modèle SCCS est approprié pour les expositions transitoires (telles que les vaccins) et les MAPI aiguës (204) (Figure 35).

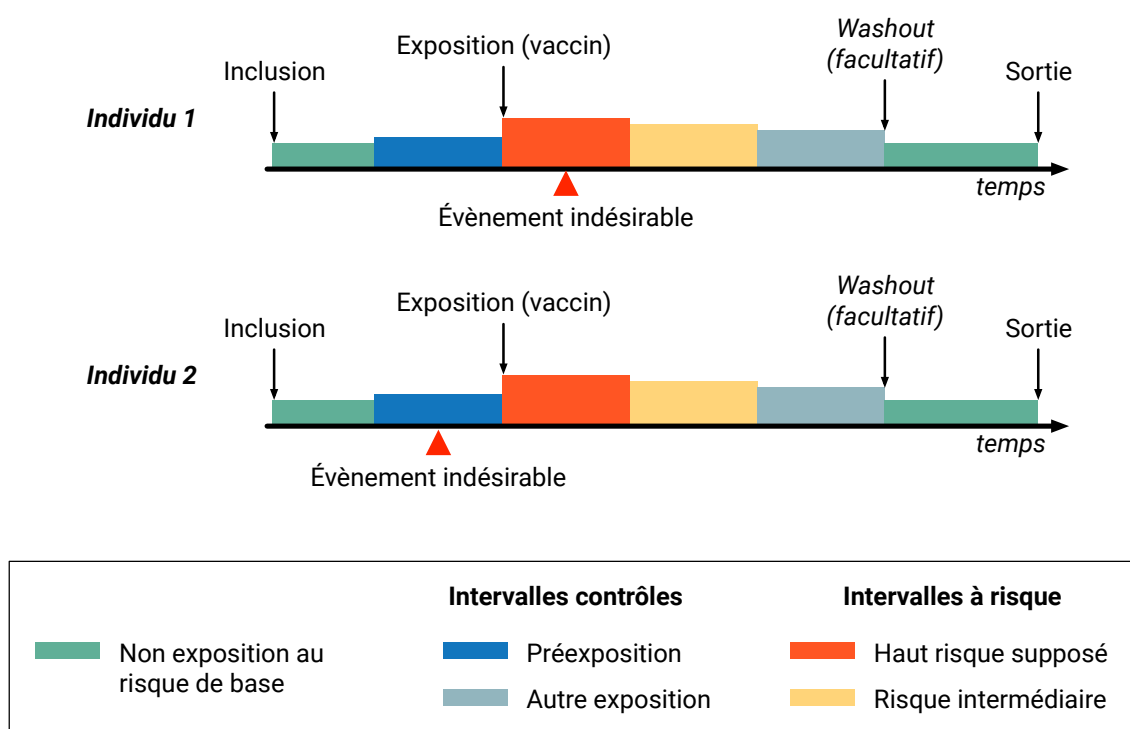


Figure 35 : Séries de cas autocontrôlées (SCCS), cas d'un vaccin monodose

Le modèle SCRI, quant à lui, est une version simplifiée du SCCS, où seuls les individus vaccinés sont inclus. La date d'administration est considérée comme la date d'inclusion dans l'étude. Les intervalles de temps sont prédéfinis de la même façon qu'avec les SCCS, à la nuance près qu'il n'y a donc pas de période de préexposition. L'objectif de l'analyse est le même que pour le modèle SCCS, néanmoins, le SCRI tend à être moins sensible aux facteurs de confusion variables dans le temps, en raison de la période d'analyse plus courte. Le traitement des données est plus simple. Toutefois, la puissance statistique est réduite par rapport au SCCS du fait de la période non exposée plus courte (204) (Figure 36).

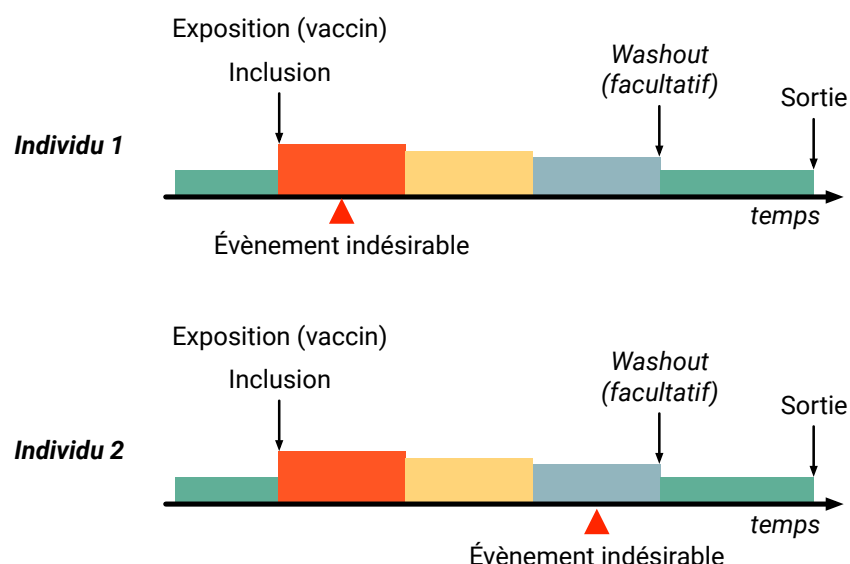


Figure 36 : Intervalles de risque autocontrôlés (SCRI), cas d'un vaccin monodose

D'autres méthodes concourent à la surveillance active, telles que la mise en place d'une surveillance intensive. Celle-ci peut être réalisée en examinant les dossiers médicaux ou en interrogeant les patients et/ou les médecins/pharmaciens dans un échantillon de sites sentinelles afin de garantir l'exhaustivité et l'exactitude des rapports d'évènements indésirables (205). Dans les pays en développement, cette méthode peut prendre la forme d'une surveillance communautaire, mise en œuvre par des réseaux organisés d'informateurs (professionnels de santé, guérisseurs traditionnels, chefs de village...). Les cas recueillis par ce système sont simplifiés et doivent donc être vérifiés pour s'assurer qu'ils répondent aux définitions locales des cas suspects d'intérêt (206).

Il est également possible d'analyser les données des prescriptions. La corrélation des prescriptions de vaccins en ville et à l'hôpital avec les taux d'occurrence de MAPI sur des périodes données permet par exemple de vérifier les signaux potentiels issus de la surveillance passive et d'identifier l'émergence de nouveaux signaux qui n'auraient pas été détectés autrement. Le fait que les vaccins soient souvent pris en charge par les systèmes de santé et mis à disposition à grande échelle, associé à la comparaison des résultats entre groupes vaccinés et non vaccinés facilite l'obtention de données d'exposition et le calcul de taux d'incidence plus robustes qu'en surveillance passive (200).

Plus généralement, l'élaboration de registres contribue à la création de sources de données utilisables avec les modèles d'études développés précédemment. Ces registres permettent d'évaluer l'exposition aux médicaments dans des populations spécifiques, en particulier chez les femmes enceintes. Les registres sont particulièrement utiles avec les maladies rares et lorsque les expositions sont limitées (205).

Bien qu'il s'agisse de systèmes américains, il est important de mentionner des initiatives spécifiques aux vaccins, en premier lieu, le *Vaccine Safety Datalink* (VSD). Affilié au CDC, ce projet collaboratif a développé un système de surveillance active appelé processus d'analyse de cycle rapide (*Rapid Cycle Analysis*, RCA), dans le but de surveiller les MAPI en quasi-temps réel, à partir des données de dossiers médicaux électroniques issues de sites volontaires. Le RCA est aujourd'hui utilisé pour la surveillance des vaccins nouvellement homologués et des effets des nouvelles recommandations vaccinales. La sélection des MAPI d'intérêt s'appuie sur les données des essais cliniques, sur tout signal précoce issu du système passif VAERS, ou sur des éléments issus de la littérature (207).

Le système PRISM (*Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring*) utilisé par la US FDA forme une seconde initiative spécifique. PRISM est le plus grand système de surveillance de la sécurité des vaccins aux États-Unis. Le système permet la surveillance et l'analyse actives des données issues d'échantillons représentatifs de la population générale, et les relie aux données de registres de vaccination. L'envergure significative de ce système permet l'identification rapide d'événements indésirables rares qui seraient autrement difficiles à détecter et évaluer (208).

Enfin, la surveillance active des vaccins est étroitement associée à la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses. La surveillance épidémiologique permet de recueillir des données à grande échelle, d'identifier les schémas de maladies évitables par la vaccination, de détecter les flambées éventuelles et d'évaluer l'impact global des programmes de vaccination sur la santé publique. Ces informations aident les autorités sanitaires à prendre des décisions éclairées concernant les politiques de vaccination et à assurer la sécurité de la population.

3.4. Évaluation des cas de MAPI

Les données issues de la surveillance des MAPI génèrent des cas (ICSR) qui nécessitent une analyse et une contextualisation. L'objectif est de déterminer si un vaccin est impliqué dans la survenue d'une MAPI. Cette évaluation servira par la suite dans le processus de gestion du signal (Figure 37).

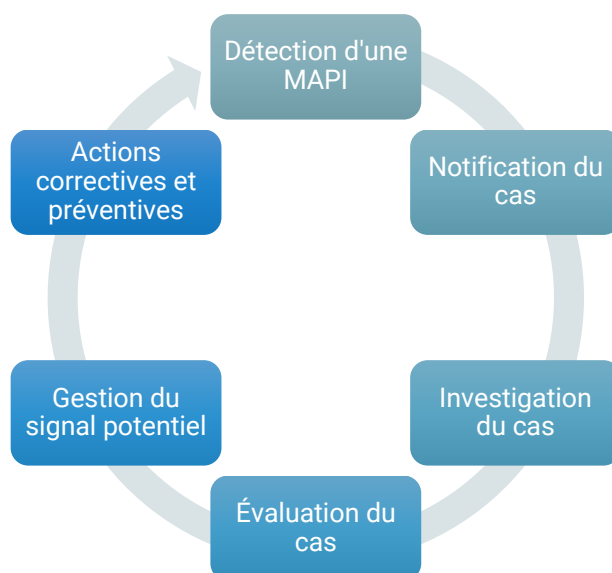


Figure 37 : Cycle de surveillance des MAPI, adapté d'après OMS (209)

3.4.1. Évaluation de l'imputabilité

L'évaluation de l'imputabilité est un examen systématique des données issues de la surveillance des MAPI, afin de déterminer la probabilité d'un lien de causalité entre un événement identifié et un vaccin administré (194). Un lien de causalité est une relation de cause à effet entre un facteur (de risque) causal et un événement (196).

Pour qu'un lien de causalité soit établi entre un vaccin (facteur causal potentiel) et une MAPI, un facteur temporel doit être obligatoirement présent (c'est-à-dire que l'évènement doit survenir pendant ou après l'administration du vaccin). Mais, comme nous l'avons vu avec les MAPI fortuites, des événements qui présentent une temporalité compatible ne sont pas forcément reliés à un facteur causal (Figure 38).

Il est donc très difficile d'évaluer si un cas de MAPI donné est réellement lié à un vaccin. Par ailleurs, lorsqu'il n'y a pas de preuve claire d'un lien de causalité, lorsque les tendances sont contradictoires, ou lorsque des incohérences empêchent de conclure à l'existence d'un lien de causalité, l'évaluation peut rester indéterminée. Ces cas doivent

néanmoins ne pas être ignorés, car avec l'accumulation de données au cours du temps, ils pourront parfois être reconsidérés dans le futur (194).

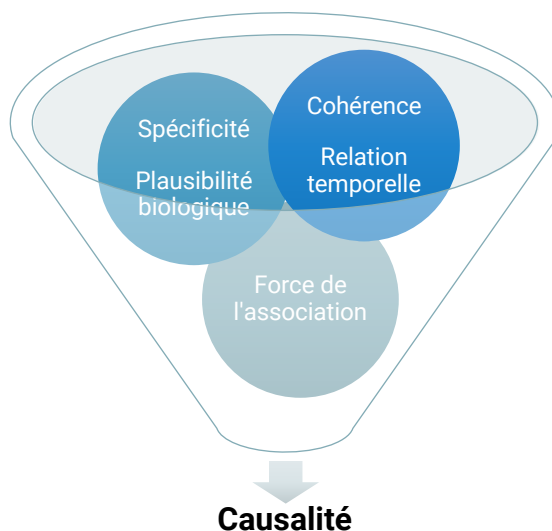


Figure 38 : Principes d'évaluation de la causalité des MAPI

Il existe différents outils d'évaluation de l'imputabilité des effets indésirables médicamenteux, notamment la méthode standardisée de l'OMS-UMC, l'algorithme de Naranjo, la méthode française dite « Bégaud », ou la méthode de Kramer modifiée... En comparaison, il n'existe à ce jour qu'une seule méthode standardisée pour l'évaluation de l'imputabilité des vaccins, développée par l'OMS.

3.4.2. Méthode d'évaluation de l'imputabilité de l'OMS

Dans l'idéal, si plusieurs vaccins ont été administrés simultanément, chacun sera évalué séparément. De même, face à plusieurs diagnostics possibles, l'imputabilité sera déterminée de façon indépendante. Enfin, au sein d'un *cluster*, chaque cas sera évalué individuellement. L'évaluation de l'imputabilité comporte quatre étapes (194) :

a) Étape 1 : Éligibilité

L'éligibilité vise à déterminer si le cas de MAPI remplit tous les critères minimaux nécessaires à l'évaluation de l'imputabilité (194) :

- La documentation du cas est terminée, toutes les informations obligatoires sont disponibles et intégrées dans une base de données ;
- Un vaccin identifié a été administré avant l'évènement indésirable ;
- Une MAPI non fortuite est survenue après l'administration du vaccin ;

- La définition du cas est adaptée, c'est-à-dire que le diagnostic correspond à une définition standard et validée (par exemple, si disponible celle de la *Brighton Collaboration*, ou sinon adaptée de la littérature, de référentiels, etc.)

Si un cas de MAPI déclaré ne remplit pas les critères d'éligibilité, des informations supplémentaires doivent être recueillies jusqu'à ce qu'il soit éligible. Si cela n'est pas possible et qu'il est donc impossible d'interroger le lien de causalité, le cas doit être considéré comme inclassable ou inéligible au processus d'évaluation.

b) Étape 2 : Liste de contrôle

La liste de contrôle permet la revue systématique des informations pertinentes disponibles sur les causes possibles de la MAPI (voir Annexe 3 – Liste de contrôle de la méthode d'évaluation du lien de causalité pour les MAPI de l'OMS). Elle rassemble des informations sur le lien vacciné-vaccination-MAPI dans les domaines suivants (194) :

- Preuve d'autres causes à l'examen clinique, dans les antécédents médicaux, sur la base de résultats biologiques ;
- Lien connu entre l'évènement et le vaccin/la vaccination :
 - Preuves d'un lien de causalité dans la littérature ; plausibilité biologique ; test spécifique disponible (pour rappel le déchallenge n'est pas applicable aux vaccins, et le rechallenge rarement pratiqué) ;
 - Probabilité d'un problème de qualité ou de falsification ;
 - Erreur de prescription, de préparation, d'administration, non-respect des recommandations d'utilisation, etc. ;
 - Probabilité d'une réaction anxieuse ;
 - Compatibilité du délai de survenue.
- Puissance et constance du lien de causalité ;
- Arguments forts en défaveur d'un lien de causalité publiés dans la littérature ;
- Autres facteurs pertinents tels que des antécédents de MAPI comparables avec/sans vaccin similaire ; incidence de la manifestation dans la population non vaccinée ; maladies intercurrentes ; prise concomitante de médicaments ; facteurs de risques et exposition à des facteurs déclenchants, etc.

c) Étape 3 : Algorithme

L'algorithme est appliqué aux informations de la liste de contrôle afin de dégager de façon méthodique une tendance de causalité (Figure 39). Néanmoins, cet outil n'est pas destiné à remplacer le raisonnement des experts en vaccinovigilance.

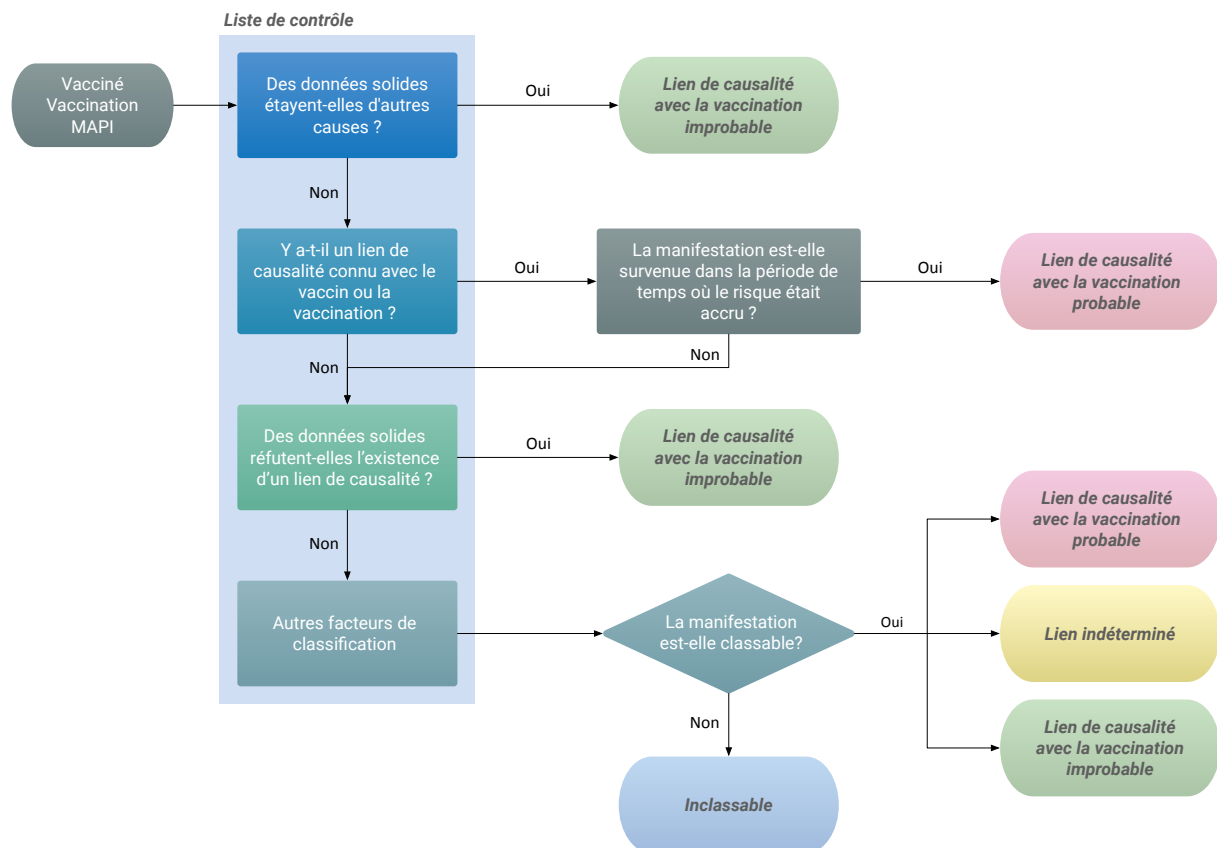


Figure 39 : Algorithme d'évaluation du lien de causalité vacciné/vaccination/MAPI, adapté d'après OMS (194)

d) Étape 4 : Classification

La classification est déterminée par le résultat à l'algorithme. Le lien de causalité entre le vaccin/la vaccination et la MAPI peut être classé dans l'une des quatre catégories suivantes (194) :

A. Lien de causalité avec la vaccination probable

- A1. Réaction liée au produit vaccinal ; ou
- A2. Réaction liée à un problème de qualité du vaccin ; ou
- A3. Réaction liée à une erreur de vaccination ; ou
- A4. Réaction liée à l'anxiété à l'égard de la vaccination/réponse liée au stress dans le cadre de l'immunisation (ISRR, *Immunisation Stress-Related Responses*)

B. Lien indéterminé

- B1. La relation temporelle est probante, mais les données sont insuffisantes pour affirmer catégoriquement que la manifestation est causée par le vaccin (il s'agit peut-être d'une nouvelle manifestation d'origine vaccinale). Ce signal potentiel pourrait donner lieu à des investigations supplémentaires ; ou
- B2. L'examen des facteurs révèle des tendances contradictoires quant à un lien de causalité éventuel avec la vaccination (la MAPI pourrait être liée au vaccin, mais tout aussi bien être une coïncidence, et il est impossible de trancher).

C. Lien de causalité avec la vaccination improbable (coïncidence)

- La manifestation pourrait être due à une ou des maladies intercurrentes ou des affections causées par l'exposition à des facteurs de risque non vaccinaux.

D. Inclassable

- Le niveau d'informations est insuffisant pour établir un lien de causalité entre la manifestation et le vaccin.

La puissance de l'imputabilité varie en fonction de différents facteurs tels que la confirmation médicale de l'évènement ; le type d'évènement rapporté, s'il est inattendu, c'est-à-dire non listé dans les documents de référence et/ou grave (II:B-3-3.1.2 ci-dessus) ; la nouveauté du vaccin sur le marché ; le nombre de cas disponibles et leur qualité ; les données de support issues de bases de données globales, etc.

3.5. Gestion du signal de MAPI

Un signal est défini par le CIOMS comme une « information provenant d'une ou plusieurs sources qui suggère un nouveau lien de causalité potentiel ou qui révèle un nouvel aspect d'un lien connu, entre une intervention et un évènement (ou un ensemble d'évènements liés), qu'ils soient néfastes ou bénéfiques, et qui est jugée suffisamment probable pour justifier des actions de vérification. » (184)

Le processus de gestion du signal comprend toutes les étapes mises en œuvre par les parties prenantes pour traiter les informations, de la détection initiale du signal à la recommandation d'une action, en passant par la validation/priorisation, l'évaluation et la confirmation, ainsi que le suivi des mesures prises en conséquence (189) (Figure 40).

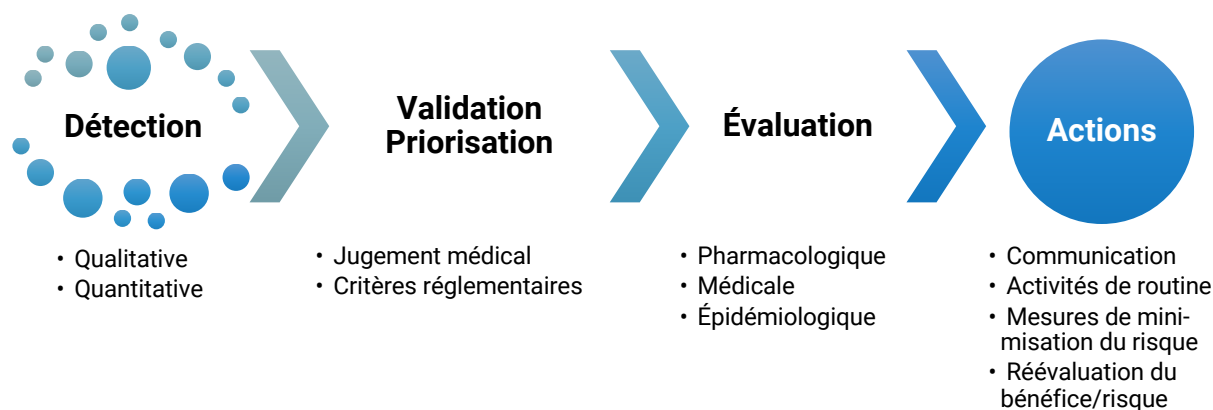


Figure 40 : Processus de gestion du signal en vaccinovigilance (189)

3.5.1. Détection du signal

Les signaux sont identifiés par des systèmes de détection exécutés à intervalles réguliers sur toutes les données issues de la surveillance des MAPI, et qui tiennent compte de leur nature et de leurs caractéristiques (par exemple, exposition des patients, durée de commercialisation, population cible...). La détection implique à la fois un examen des données objectif et un jugement clinique subjectif qui sont complémentaires. Ces deux approches sont mises en œuvre par une combinaison de méthodes qualitatives et quantitatives.

La détection qualitative revoit les données des ICSRs enregistrés dans les bases de vigilance qu'ils soient spontanés ou sollicités (provenant d'études interventionnelles et non interventionnelles) ; les données de sécurité agrégées issue des essais cliniques ; la littérature scientifique ; les bases de données qualité. Les signaux peuvent également émerger des études précliniques, de questions d'autorités réglementaires, des médias, d'internet, ou de toutes autres sources.

Les méthodes quantitatives sont utilisées pour détecter des tendances, surveiller ou évaluer des signaux. Elles sont applicables en surveillance de routine sur des bases de données, et produisent des indicateurs quantitatifs calculés. Il peut s'agir par exemple de la revue statistique comparative des taux d'incidence observés et attendus de MAPI, ou du *Proportional Event Ratio* (PER) (déterminé par le rapport du taux d'évènements dans une période de référence sur le taux d'évènements d'une période de comparaison, utilisé pour l'identification des changements de fréquence de MAPI).

La détection de signal quantitative peut également inclure des méthodes de calcul statistiques sur des bases de données globales (US VAERS, VigiBase, EudraVigilance), par exemple grâce à des algorithmes d'exploration de données qui permettent d'effectuer des analyses de disproportionnalité, telles que le *Proportional Reporting Ratio* (PRR) (rapport du taux de déclaration d'une MAPI avec un vaccin donné sur le taux de déclaration de cette MAPI avec un vaccin comparateur ou une classe, utilisé pour mesurer la force de l'association statistique entre le vaccin et une MAPI) ; ou le *Reporting Odds Ratio* (ROR) (probabilité qu'une MAPI se produise avec un vaccin particulier par rapport à la probabilité que cette MAPI se produise avec tous les autres vaccins dans la base). Ces résultats sont ensuite confrontés à une évaluation médicale.

Par ailleurs, ces méthodes quantitatives sont utilisées dans le rapport périodique de détection des signaux d'EudraVigilance, également appelé rapport électronique de surveillance des réactions (eRMR), qui comprend des paramètres quantitatifs basés sur le *Reporting Odds Ratio*. D'autres informations clés du rapport comprennent des données qualitatives, telles que les comptes « d'événements médicaux désignés » de l'EMA (DME, *Designated Medical Events*) ou d'événements mortels au cours d'une période donnée.

3.5.2. Validation/Priorisation du signal

a) Validation

Lors de la détection d'un signal, des observations préliminaires qualifient le besoin d'une évaluation approfondie. Cette validation se base sur un jugement médical et sur les critères suivants :

- Nouvel événement non listé qui présente un intérêt clinique et/ou un impact sur la santé publique ;
- Augmentation de la fréquence de notification d'une MAPI spécifique (connue ou non auparavant), par exemple un *cluster* ;
- Augmentation de la gravité d'une MAPI connue ;
- Connaissance préalable de l'observation de sécurité (par exemple, surveillance et/ou évaluation préalable, objet d'une procédure réglementaire préalable).

À ce stade, un signal n'est pas un résultat confirmé mais une hypothèse qui doit être validée ou réfutée.

Les signaux qui ne satisfont pas aux critères de validation, qu'ils soient objectifs ou subjectifs, peuvent toutefois justifier une surveillance continue s'ils sont susceptibles d'avoir un impact sur le profil de sécurité du vaccin.

b) Priorisation

La priorisation consiste à établir des délais maximaux pour la gestion d'un signal. Ces délais dépendent à la fois d'impératifs réglementaires et des procédures en vigueur chez les autorités et les titulaires d'AMM. La priorité varie selon la criticité du risque, elle-même évaluée selon des paramètres tels que l'impact sur la sécurité des patients, la santé publique et/ou la balance bénéfice/risque, ainsi que d'autres définitions légales telles que les problèmes de sécurité émergents (ESI, *Emerging Safety Issue*). Par exemple, un signal validé ou un problème de sécurité répondant à la définition d'ESI doit être transmis à l'EMA dès que possible et au plus tard trois jours après sa détection par le titulaire de l'AMM (189).

3.5.3. Évaluation du signal

Il est important de garder à l'esprit que l'évaluation individuelle des cas de MAPI (II:B-3-3.4 ci-dessus) permet rarement de déterminer un lien de causalité de manière catégorique tant les variables sont multiples. Pour confirmer le signal, il est également nécessaire d'évaluer le lien de causalité entre le vaccin et les MAPI à l'échelle de la population. Cette analyse approfondie du signal utilise toutes les informations pertinentes disponibles et vise à organiser les données de manière à étayer ou à réfuter le signal en tant que risque (Figure 41).

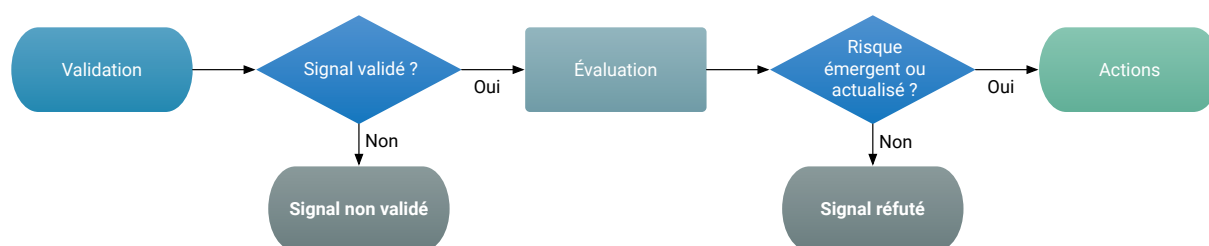


Figure 41 : Décisions possibles pendant le processus d'évaluation des signaux (189)

L'évaluation porte sur un ensemble de données pharmacologiques, médicales et épidémiologiques : les études précliniques ; les études cliniques non interventionnelles et interventionnelles ; les données du dossier de soumission ; les ICSRs ; la revue de la littérature scientifique ; les avis d'experts ; l'examen des bases de données globales.

Dans la mesure du possible, les sources de données les plus appropriées sont déterminées en fonction, entre autres, du type de vaccin concerné, de la population cible, de la nature de la MAPI ou de la région géographique de survenue.

L'évaluation suit une méthodologie précise qui s'appuie sur :

- Une définition de cas idéalement standardisée, par exemple basée sur la *Brighton Collaboration*, un ouvrage médical de référence, une publication de société savante reconnue. Si une telle définition n'existe pas, une définition opérationnelle dédiée à l'évaluation doit être élaborée préalablement ;
- Des critères de recherche dans les bases de données adaptés à la MAPI d'intérêt (qui suivent communément la terminologie MedDRA). Si cela s'avère pertinent, la recherche peut inclure d'autres événements indésirables ;
- Les cas de la MAPI d'intérêt survenus avec des vaccins de fabricants inconnus ;
- La vérification des documents de référence des concurrents de même type.

En cas de besoin, des études de vaccinovigilance additionnelles peuvent être entreprises pour renforcer la robustesse du signal. Il faut néanmoins noter que cette démarche reste relativement rare en raison des contraintes temporelles et des coûts associés à ces études.

À l'issue de l'évaluation du signal, le niveau de preuve permet d'apprécier le lien de causalité entre le vaccin et la MAPI d'intérêt et de catégoriser le signal. La robustesse de la conclusion dépend fortement des critères utilisés pour l'évaluation (36) :

- Il n'y a pas assez de preuves pour soutenir la confirmation d'un lien de causalité entre le vaccin et la MAPI ou il y a des preuves claires excluant l'association : le signal est réfuté. L'absence de problème de sécurité est confirmée à la date de l'évaluation. Cela n'empêchera pas de rouvrir le signal ultérieurement ;
- Il existe des raisons de soupçonner un lien de causalité entre le vaccin et la MAPI, mais cette association ne peut être confirmée formellement au moment de l'évaluation. Des preuves supplémentaires devront être obtenues pour mieux caractériser le risque. Le signal est classé comme un risque potentiel ;
- Des preuves substantielles en quantité suffisantes étayent un lien de causalité entre le vaccin et la MAPI : le signal est classé comme un risque identifié.

Lorsqu'un risque identifié ou potentiel pourrait avoir un impact sur les individus ou la santé publique, présente un critère de gravité, ou modifie la balance bénéfice/risque du vaccin, il est en plus qualifié d'important.

En raison de la nature biologique des vaccins, qui interagissent avec le système immunitaire, la majorité des signaux confirmés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation devraient être classés risques potentiels. Le classement comme risque identifié peut être confirmé par des essais cliniques conçus de manière appropriée.

3.6. Prise de décision

La gestion des risques, qu'ils soient émergents ou actualisés, intègre une dernière étape décisionnelle. L'objectif, lorsque cela est possible, est de réduire le risque vaccinal à un niveau acceptable ou d'atténuer son impact. Ce processus dépend de différents paramètres déterminés au cas par cas.

À l'issue de cette étape, l'une des trois options suivantes est décidée (210) :

- Aucune mesure de minimisation du risque (RMM) n'est jugée nécessaire ;
- Nécessité de mesures de minimisation du risque de routine : modification du RCP, de la notice, du conditionnement, du statut réglementaire ;
- Nécessité de mesures de minimisation du risque additionnelles (aRMM), qui regroupent toutes les mesures qui dépassent celles de routine. Il s'agit le plus souvent de la mise à disposition de matériel éducatif, d'une communication directe avec les professionnels de santé (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication*), de la mise en place d'une distribution contrôlée, ou encore d'une caractérisation supplémentaire du risque, par exemple par la consultation d'experts, une surveillance renforcée, ou la mise en place de PASS. (Les aRMM sont également applicables aux signaux encore non confirmés).

Le plan de gestion des risques du vaccin doit être actualisé à chaque nouveau signal confirmé. De plus, une réévaluation de la balance bénéfice/risque est nécessaire chaque fois qu'un signal est susceptible de la modifier.

Bien évidemment, les signaux et les risques émergents ou actualisés doivent être transmis aux autorités conformément aux exigences réglementaires en vigueur. Ces informations sont dans tous les cas incluses dans les rapports périodiques de sécurité, selon leur fréquence de soumission réglementaire.

3.7. Profils de risque

Chaque vaccin possède un profil d'effets indésirables individuel. Il est néanmoins possible d'établir un profil de risque général pour chaque plateforme vaccinale, sur la base de leurs caractéristiques propres développées précédemment (II-3.3).

3.7.1. Généralités

Tous les vaccins présentent par nature des risques de situations spéciales liés à leurs modes de préparation (dilution/reconstitution préalable à l'administration), à leurs voies d'administration (principalement injectables), et à leurs conditions logistiques et de conservation, en particulier lorsqu'ils doivent être maintenus au froid. Le risque d'erreur est directement lié à ces paramètres spécifiques.

Par ailleurs, il est important de considérer la variabilité interindividuelle dans la réponse vaccinale à un même vaccin, qui est responsable de différences d'efficacité mais également de différences de susceptibilité dans la survenue de certaines MAPI.

3.7.2. Vaccins vivants atténués

Par leur nature vivante, les VVA comportent un certain degré d'imprévisibilité en matière de sécurité et de stabilité (69). Dès leur fabrication, qui nécessite des cultures virales, le risque de contamination de la production par d'autres virus est à considérer.

Ensuite, des mutations secondaires du pathogène utilisé comme antigène peuvent théoriquement entraîner une réversion vers la virulence et causer la maladie chez le sujet vacciné ou ses contacts. Cette situation grave est rarissime et surtout documentée avec le vaccin antipoliomyélitique oral, dont la réversion peut conduire à une poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV) (qui doit être différenciée des poliomyélites paralytiques causées par des poliovirus dérivés du vaccin [VDPV]) (81,211).

D'autre part, un dépassement du système immunitaire peut être responsable d'une infection généralisée (par exemple, BCGites disséminées, spécifiques du vaccin BCG). Cela est également très rare, car les systèmes immunitaires fonctionnels éliminent normalement les agents infectieux atténués au cours de la réponse immunitaire. Cette réponse peut néanmoins être modifiée chez les sujets fortement immunodéprimés (81).

Dans tous les cas, il convient au moment de l'évaluation de l'imputabilité du vaccin de distinguer de telles situations d'une infection naturelle concomitante. Par précaution, ces vaccins sont déconseillés pendant la grossesse, bien qu'aucune étude n'ait mis en évidence d'impact sur le fœtus. Le risque est donc plus théorique que réel (212).

3.7.3. Vaccins inactivés, sous-unitaires et anatoxines

Les vaccins à germes entiers inactivés, sous-unitaires et anatoxines sont à ce jour considérés comme très sûrs et stables. Ils sont dénués de risque d'induire la maladie infectieuse d'intérêt puisqu'ils ne contiennent aucun pathogène vivant, donc aucune possibilité de réversion vers la virulence. Hormis les vaccins sous-unitaires protéiques pour lesquels il existe un risque très rare de réaction anaphylactique (documenté par exemple avec le vaccin contre l'hépatite B), les autres types ne sont pas censés entraîner de réactions indésirables rares et sévères (69).

Avec les vaccins sous-unitaires, il faut cependant préciser que bien qu'une réponse immunitaire soit souvent déclenchée, la garantie qu'une mémoire immunologique soit correctement créée n'est pas systématique. Cela est notamment vrai avec les vaccins sous-unitaires protéiques, dont les protéines immunogènes peuvent potentiellement être dénaturées et se lier à des anticorps différents de ceux spécifiques de la protéine de l'agent pathogène d'intérêt. Comme déjà évoqué, ce risque d'inefficacité est retrouvé avec les vaccins sous-unitaires polysaccharidiques simples (II- 3.3.1.b), notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants (81).

3.7.4. Vaccins à ADN

Aucun vaccin à ADN n'est à ce jour autorisé chez l'humain. Il existe une probabilité très théorique que l'ADN exogène puisse se recombiner avec le génome de l'hôte, ce qui pourrait présenter un risque oncogène. Cependant, différentes études sur des modèles murins ont montré d'une part que la fréquence d'intégration était bien inférieure au nombre de mutations génétiques spontanées, et d'autre part que la majorité de l'ADN plasmidique administré dans les muscles squelettiques demeurait au site d'injection. Des fractions minimales ont pu être détectées dans d'autres organes, y compris les gonades, mais n'étaient pas intégrées au génome des rongeurs (146).

3.7.5. Vaccins à ARN

L'ARNm est une plateforme non infectieuse et non intégrable, qui par conséquent n'expose à aucun risque d'infections ou de mutagenèse insertionnelle. De plus, l'ARNm est dégradé par les processus cellulaires normaux et sa demi-vie *in vivo* peut être régulée par l'utilisation de diverses modifications et méthodes d'administration. L'immunogénicité naturelle de l'ARNm peut être modulée pour augmenter le profil de sécurité (153).

3.7.6. Vaccins combinés

Les vaccins combinés sont des outils précieux des programmes de vaccination, car ils simplifient grandement l'administration et par conséquent les risques, notamment en limitant le nombre d'injections nécessaires. Ils présentent également un intérêt en matière de diminution des coûts pour les systèmes de santé, paramètre crucial pour la réussite des campagnes vaccinales dans les pays à faibles revenus.

Pour autant, les vaccins combinés peuvent présenter un profil de risque moins favorable que celui des vaccins monovalents. En effet, la concomitance d'antigènes différents dans la même préparation entraîne théoriquement plus d'interactions, avec les adjuvants principalement, qui peuvent conduire à des exacerbations ou des atténuations du potentiel immunogène. L'évaluation approfondie lors du développement de toutes ces réactions croisées est indispensable pour les limiter (69).

3.7.7. Excipients

Les profils de risques des composants vaccinaux autres que les préparations antigéniques doivent être évalués dans le contexte spécifique du vaccin dans lesquels ils sont utilisés. Les inquiétudes du grand public concernant la sécurité de la vaccination ne sont pas nouvelles ni spécifiques aux vaccins avec adjuvants. Néanmoins, si on les analyse plus en détail, il en ressort qu'elles sont principalement liées aux adjuvants, notamment aluminiques.

a) Adjuvants aluminiques

En ce qui concerne les adjuvants aluminiques, les données disponibles à ce jour issues d'études menées sur des vaccins contenant des sels d'aluminium ne remettent pas en cause leur innocuité ni leur capacité à stimuler la réponse immunitaire. Par ailleurs, un recul de 90 années d'utilisation permet de les considérer comme globalement sûrs bien que leur mécanisme d'action ne soit toujours pas formellement établi (122).

Toutefois, il est établi que les sels d'aluminium peuvent parfois provoquer, en particulier lorsque l'injection est mal exécutée, une réaction inflammatoire locale plus importante qui peut évoluer jusqu'à l'abcès stérile au site d'injection (213). La formation d'un granulome postvaccinal (GPV) est également bien documentée depuis le début des années 80 (214). Ce nodule qui peut persister plusieurs années traduirait une forme d'hypersensibilisation à l'aluminium contenu dans le vaccin. Son mécanisme de survenue est toujours incertain, mais pourrait être lié là aussi à une injection sous-cutanée, au moins partielle, compte tenu du fait qu'elle entraîne une séquestration plus importante des particules d'aluminium dans le tissu cutané (215). Ces différents effets indésirables peuvent être limités par l'administration stricte par voie intramusculaire et non sous-cutanée (81,216).

D'autre part, des études, publiées essentiellement par une équipe française, ont investigué le lien entre une nouvelle entité histologique qui se déclarerait à la suite de la vaccination et qu'elle dénomme « myofasciite à macrophage » (MFM), et la survenue d'un tableau d'effets indésirables systémique, qui associerait des symptômes de type fatigue à des douleurs musculaires ou articulaires et des troubles cognitifs.

L'existence d'une telle entité histologique fait peu débat, mais il est actuellement le plus souvent admis que cette lésion n'est qu'en réalité l'expression du GPV, lié à la persistance de l'aluminium dans le muscle au site d'injection. La problématique repose en fait surtout sur l'occurrence d'un syndrome clinique généralisé.

D'un point de vue épidémiologique, la MFM n'a été observée qu'en France, à quelques exceptions près, où elle est de plus en plus fréquemment rapportée depuis son objectivation en 1993. Cependant, le mode de préparation des vaccins rend improbable un problème pharmaceutique d'origine locale (217).

L'OMS en 2004, l'Académie de médecine en 2012, le Haut Conseil de la Santé publique en 2013 puis l'Académie de Pharmacie en mars 2016 ont conclu, après revue de la littérature, qu'il était à ce jour impossible d'établir un lien entre l'entité MFM et la survenue d'une ou plusieurs manifestations cliniques systémiques. De rares publications considèrent pourtant toujours ce fait comme établi, en reproduisant les écrits de l'équipe française (218).

b) Autres excipients

En ce qui concerne les autres types d'excipients, notamment les adjuvants non aluminiques, certains peuvent très rarement provoquer des réactions d'hypersensibilité graves de type anaphylactique. Il s'agit particulièrement des résidus d'antibiotiques et de protéines (albumine). Cela est évidemment d'autant plus attendu que les individus vaccinés souffrent d'allergies spécifiques aux molécules utilisées.

Certains adjuvants peuvent également être responsables d'exacerbations de réactions locales au site d'injection. Celles-ci sont généralement bénignes. Il s'agit le plus souvent d'eczémas ou d'hypersensibilités retardées chez des individus présensibilisés dans leur vie quotidienne.

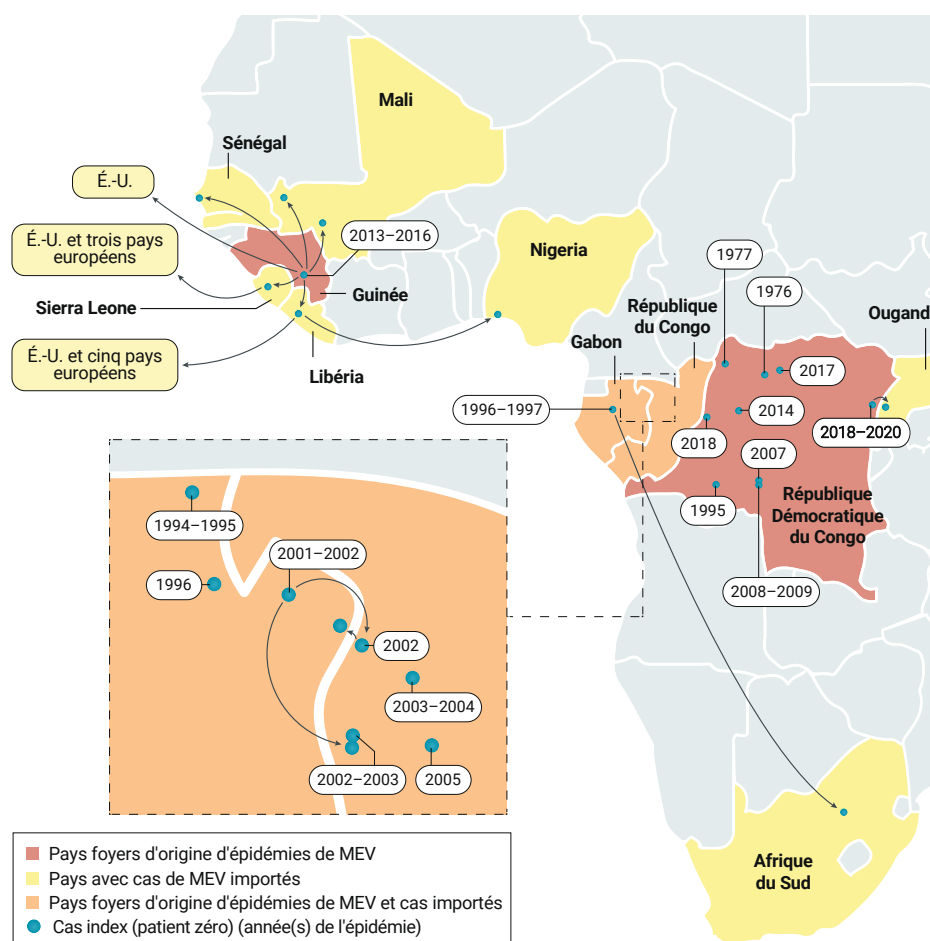
Il est important de noter que plus aucun vaccin contenant du thiomersal n'est aujourd'hui approuvé en Europe, au Royaume-Uni ou aux États-Unis (219). Le retrait de ce conservateur mercuriel a été mis en œuvre progressivement depuis plus de 20 ans à titre de précaution, à la suite de demandes des autorités (220). Une méta-analyse publiée en 2014 qui incluait cinq études de cohortes et cinq études cas-témoins, soit plus d'un million d'enfants, a conclu à l'absence de lien de causalité entre la survenue d'autisme et cet excipient ou la vaccination de manière plus générale (221).

c) Résidus

Les résidus ne présentent un risque potentiel que pour les individus qui y sont allergiques.

Vaccinovigilance en contexte épidémique, cas de l'Ebola

L'*Ebolavirus* sévit depuis plusieurs décennies dans toute la ceinture équatoriale de l'Afrique. Les épidémies de maladie à virus Ebola (MVE), principalement de l'espèce Zaïre, se succèdent, en particulier en République Démocratique du Congo (RDC) où la dernière en date, fin 2022, constituait la quinzième flambée dans le pays depuis 1976 (Figure 42). Les souches Soudan et Bundibugyo sont impliquées dans l'est de l'Afrique centrale.



Pour proposer une solution complémentaire aux dispositifs déjà couramment mis en œuvre pour tenter d'endiguer ces épidémies de MVE, et compte tenu de leur gravité, des candidats-vaccins ont été développés et mis à disposition très rapidement en comparaison aux délais habituellement rencontrés. Dans ces contextes particuliers, comment la sécurité vaccinale telle qu'exposée jusqu'alors est-elle garantie ? Nous tenterons de répondre à cette question après avoir présenté Ebola et la dixième flambée épidémique de MVE en RDC entre 2018 et 2020.

1. Ebola

1.1. Ebolavirus

1.1.1. Taxonomie

Le genre *Ebolavirus* est un taxon virologique inclus dans la famille des *Filoviridae* dans l'ordre des *Mononegavirales* (Figure 43).

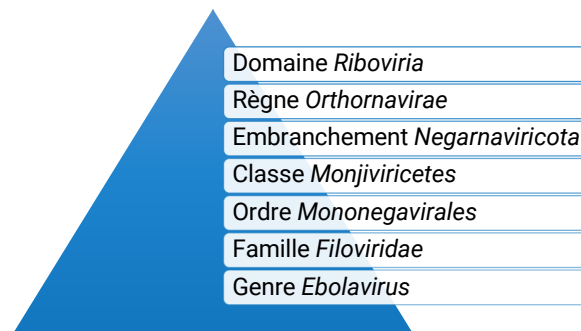


Figure 43 : Classification des virus du genre *Ebolavirus* (223)

La taxonomie de la famille des *Filoviridae* (filovirus) est récente et n'a de cesse d'évoluer au gré des avancées phylogénétiques. Elle regroupe à ce jour six genres viraux dont quatre ont été caractérisés chez des hôtes mammifères : *Cuevavirus*, *Dianlovirus*, *Marburgvirus* et *Ebolavirus* (Figure 44). Seuls ces deux derniers genres présentent un potentiel infectieux pour l'humain, responsables le cas échéant de syndromes de fièvre hémorragique aiguë (223).

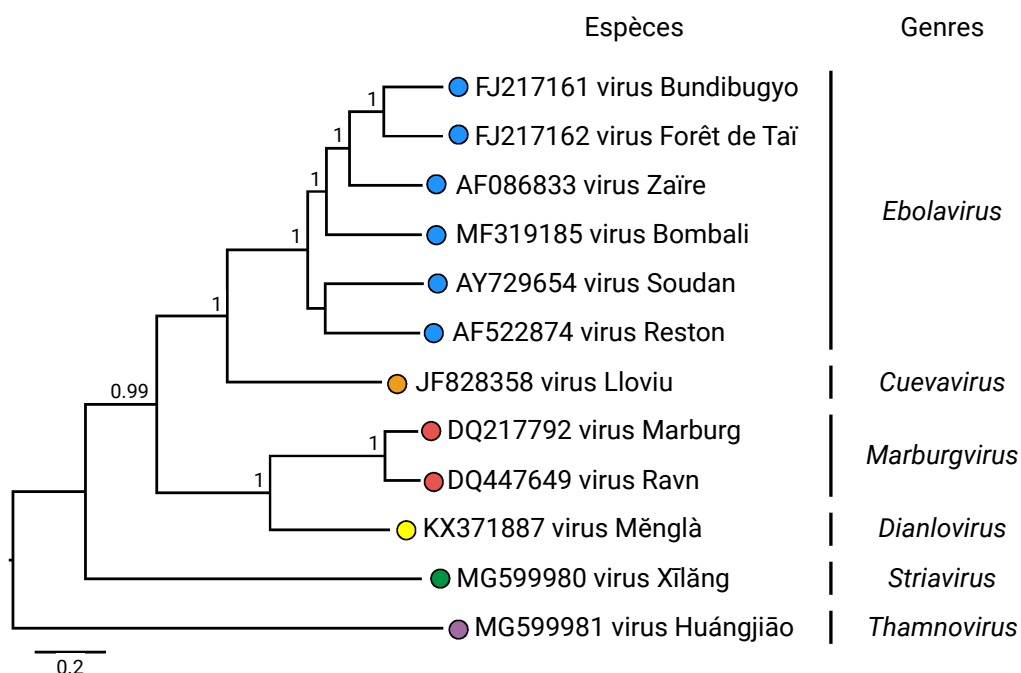


Figure 44 : Arbre phylogénétique des filovirus (enraciné au point médian, méthode du maximum de vraisemblance déduite du génome complet ou codant, ICTV) (CC BY-SA)

Le virus Ebola (EBOV, anct. ZEBOV) a été identifié pour la première fois en 1976, au cours de deux flambées épidémiques quasi simultanées. L'une dont il tire son nom, près de la rivière Ebola au Zaïre, actuelle République démocratique du Congo ; l'autre, dans ce qui est maintenant Nzara, au Soudan du Sud (224).

Le terme de virus Ebola est en fait utilisé de manière usuelle pour désigner le genre *Ebolavirus* dans sa globalité, ou plus couramment encore l'espèce Zaïre qui en est l'espèce type. À ce jour, six espèces virales types sont pourtant dénombrées au sein du genre *Ebolavirus* (223,225) :

- Ebolavirus Zaïre (EBOV), identifié en Côte d'Ivoire en 1976 ;
- Ebolavirus Soudan (SUDV), identifié au Soudan en 1976 ;
- Ebolavirus Reston (RESTV), identifié aux États-Unis en 1983 ;
- Ebolavirus forêt de Taï (TAFV), identifié en Côte d'Ivoire en 1994 ;
- Ebolavirus Bundibugyo (BDBV), identifié en Ouganda en 2008 ;
- Ebolavirus Bombali (BOMV), identifié en Sierra Leone en 2018.

1.1.2. Écologie virale

Les données virales et épidémiologiques suggèrent de façon cohérente que les *Ebolavirus* existaient bien avant l'apparition des deux foyers initiaux, dans un ou plusieurs réservoirs incertains. Chaque nouveau foyer représenterait un événement zoonotique indépendant issu d'une même population virale génétiquement hétérogène dans son réservoir naturel (226). L'émergence de nouveaux foyers serait fortement corrélée à des variables anthropiques qui ont contribué à la propagation du virus et à sa transmission à l'humain, telles que la croissance démographique, l'empiètement humain sur les zones forestières et l'interaction directe avec la faune (par exemple la consommation de viande de brousse) (227,228).

Sur la base de l'examen de virus similaires et à l'aide des études mises en œuvre depuis la première identification, trois espèces de chauves-souris frugivores africaines (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* et *Myonycteris torquata*) apparaissent comme probablement impliquées dans la propagation des *Ebolavirus* et pourraient même en être les hôtes réservoirs (227). La récente identification en Sierra Leone de l'espèce Bombali, dans des échantillons de petites chauves-souris à queue libre (*Chaerephon pumilus*) et de chauves-souris à queue libre angolaises (*Mops condylurus*), tend à le confirmer encore un peu plus (229).

1.1.3. Morphologie

Comme tous les filovirus, les virus du genre *Ebolavirus* présentent une forme variable mais majoritairement filamenteuse. Les virions sont enveloppés d'une couche matricielle et d'une enveloppe lipidique dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte. Ils sont de longueur très inconstante (pouvant dépasser 20 µm par concatémérisation) mais ont un diamètre moyen stable entre 96 et 98 nm (223) (Figure 45 et Figure 46).

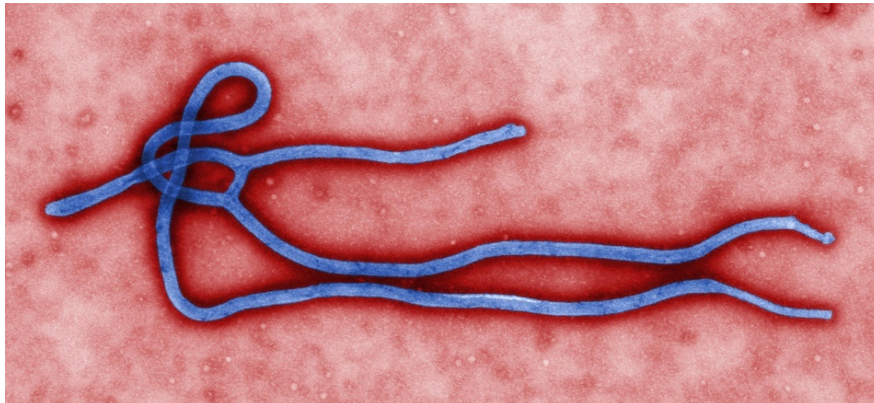


Figure 45 : Morphologie ultrastructurale d'un virion de virus Ebola (2014, microscopie électronique en transmission colorisée, CDC) (CC BY-SA)

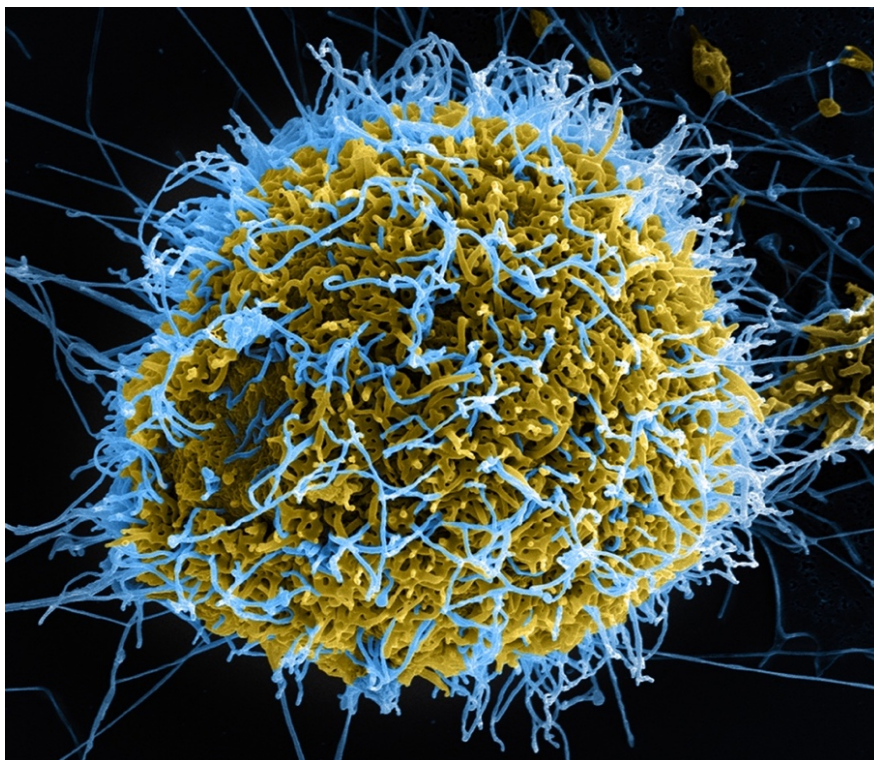


Figure 46 : Particules filamenteuses du virus Ebola (bleu) bourgeonnant d'une cellule Vero E6 (jaune-vert) infectée de façon chronique (2014, microscopie électronique à balayage colorisée, NIAID) (CC BY-SA)

1.1.4. Génome

Le génome des *Ebolavirus* mesure environ 19 kb (230). Il est formé d'un génome ARN monocaténaire non segmenté à polarité négative, encapsidé dans une nucléocapside hélicoïdale. Les *Ebolavirus* expriment sept gènes codants pour différentes protéines, toutes homologues entre genres de filovirus à hôtes mammifères (223). Ces protéines font l'objet de recherches attentives, car elles permettent une meilleure compréhension de la pathologie de la maladie à virus Ebola (MVE) et par conséquent le développement de meilleures contremesures.

1.1.5. Virions

Le complexe de ribonucléoprotéines (NP) est le principal composant de la nucléocapside qui protège le génome viral. La nucléoprotéine mineure (VP30) en est également un élément, qui joue le rôle d'initiateur de la transcription. L'ARN polymérase ARN-dépendante (L) assure la réplication du génome et sa transcription en ARN messager (ARNm), elle intervient d'autre part dans l'édition cotranscriptionnelle. Son cofacteur (VP35) permet en plus l'inhibition de la réponse immunitaire innée du sujet infecté, par l'entrave de différents interférons (223,231) (Figure 47).

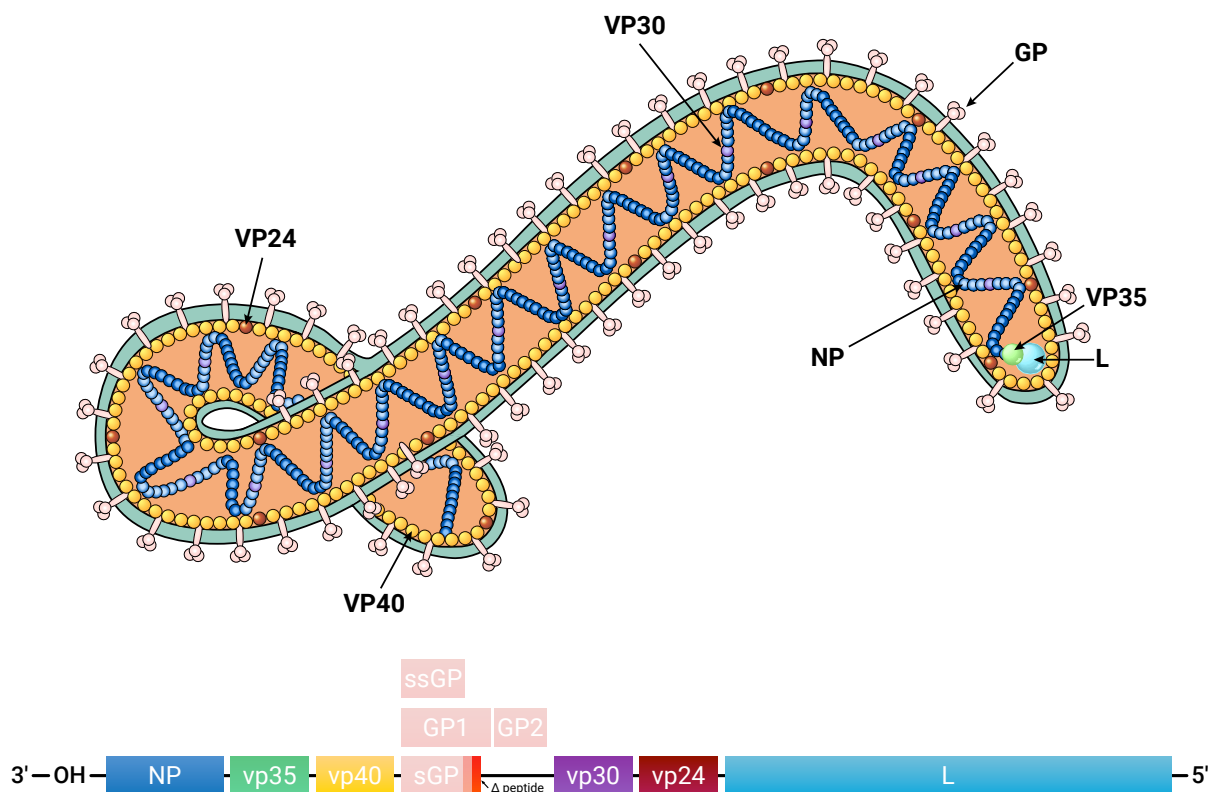


Figure 47 : Structure et génome de l'ebolavirus Zaïre (EBOV), d'après de Wit et al. (232), avec la permission de Springer Nature, et Swiss Institute of Bioinformatics (233)

La protéine de matrice (VP40) est la plus abondamment exprimée durant l'infection. Elle joue de nombreux rôles critiques dans le cycle de vie du virus, en premier lieu car elle permet le bourgeonnement des virions à partir de la membrane plasmique de l'hôte. Ensuite, car elle intervient dans la régulation de la transcription et de la réplication du génome. La protéine de matrice mineure (VP24) est associée au complexe NP. Elle est multifonctionnelle : facilitation du bourgeonnement des virions et de la formation de la nucléocapside filamenteuse ; médiation de la réponse immunitaire de l'hôte et inhibition de sa réponse innée (223,232,234).

Deux formes spécifiques de glycoprotéines (GP) sont codées par le gène GP : une sécrétée (sGP/ssGP) et une transmembranaire (GP_{1,2}). L'ARNm codant pour le précurseur de la sGP est le produit principal du gène, non édité et contenant sept résidus d'adénosine (A), il représente environ 70 % des transcrits. Le reste des transcrits du gène subit une édition cotranscriptionnelle par la polymérase L. Cette dernière étant imparfaite, des résidus adénosine peuvent être ajoutés ou soustraits de façon inconstante aux transcrits. Ces modifications entraînent ensuite un décalage du cadre de lecture ouvert, qui conduit dans 25 % des cas lorsque l'ARNm est plus long (8A) à l'expression du précurseur de GP_{1,2}, et dans 5 % des cas (6A ou 9A) à l'expression du précurseur de la ssGP (231,235).

Après la traduction, la pré-sGP est clivée protéolytiquement par une furine de l'hôte (pro-protéine convertase) en une glycoprotéine sécrétée mature (sGP) et en un Δ -peptide sécrété. De même, la pré-GP (ou GP₀) est clivée par la furine en sous-unités GP₁ et GP₂, qui restent reliées par une liaison disulfure sous la forme d'un hétérodimère GP₁-GP₂. Enfin, la pré-ssGP est maturée protéolytiquement en une petite glycoprotéine sécrétée homodimérique (ssGP) (231,235).

Des dimères GP₁-GP₂ s'assemblent en homotrimères matures et fonctionnels (GP_{1,2}). Cette forme transmembranaire est la seule protéine d'enveloppe des *Ebolavirus*. Elle forme des spicules d'environ 7 nm de diamètre et espacés d'environ 10 nm, visibles sous forme de structures globulaires à la surface des virions. Cette GP_{1,2} est l'effecteur de la liaison aux récepteurs de la cellule hôte et de la fusion de membrane, qui permet l'entrée des virions. Il s'agit donc d'un composant majeur de l'immunogénicité des *Ebolavirus*. Par ailleurs, le clivage protéolytique de cette glycoprotéine transmembranaire par une *TNF- α -converting enzyme* (TACE), entraîne la libération d'une « *shed GP* » soluble

en quantité notable lors de l'infection. Étant donné que ses propriétés antigéniques sont conservées, cette forme excrétée peut être reconnue par des anticorps anti-GP_{1,2} et agir comme leurre en les séquestrant. Elle pourrait ainsi éviter l'élimination des virions et des cellules infectées (223,235) (Figure 48).

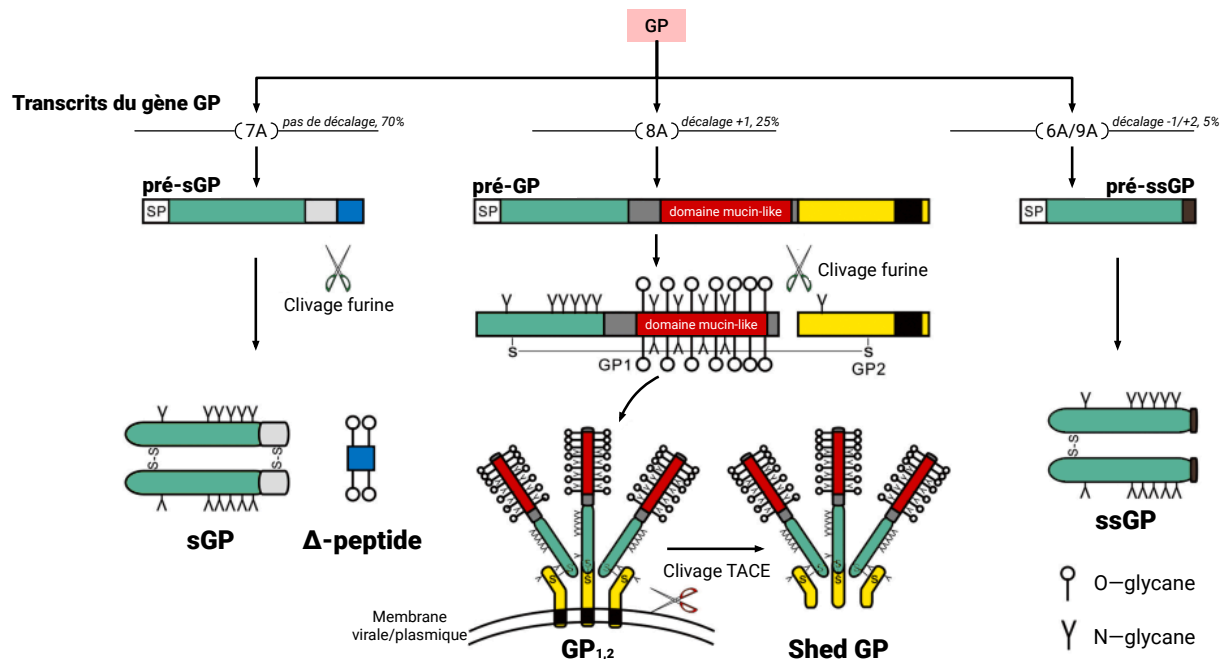


Figure 48 : Stratégie d'encodage des glycoprotéines du virion d'Ebola, d'après Ning et al. (235) (CC BY)

La glycoprotéine soluble (sGP) est sécrétée en grande quantité peu de temps après l'infection. Bien que les mécanismes complexes régissant l'entrée des *Ebolavirus* dans la cellule hôte ne soient que partiellement élucidés, étant donné que la sGP partage une grande partie de sa séquence avec GP_{1,2}, il est envisagé qu'elle pourrait subvertir la réponse immunitaire de l'hôte en induisant des anticorps contre la sGP plutôt que contre GP_{1,2}. Elle pourrait également limiter la cytotoxicité de GP_{1,2} envers les cellules hôtes, et ce faisant, faciliter la réplication et l'infectivité du virus. Enfin, elle semble jouer un rôle anti-inflammatoire. Du fait de ses nombreuses actions sur le système immunitaire de l'hôte, la sGP constitue une cible prometteuse pour le développement de vaccins et de thérapies antivirales. Malgré les similitudes entre les séquences primaires de sGP et ssGP, le rôle de la petite glycoprotéine soluble (ssGP) est encore inconnu, bien qu'il semble établi qu'elle ne démontre pas l'activité anti-inflammatoire de sGP (223,231).

La fonction du Δ -peptide est inconnue, mais l'analyse de sa séquence a suggéré qu'il pourrait s'agir d'une viroporine. Produit en abondance après l'infection, il faciliterait la libération des virions par les cellules infectées. Ces informations suggèrent un rôle essentiel dans la pathogénicité du virus Ebola et pourraient être une nouvelle cible de lutte contre le virus (236).

1.1.6. Réplication virale

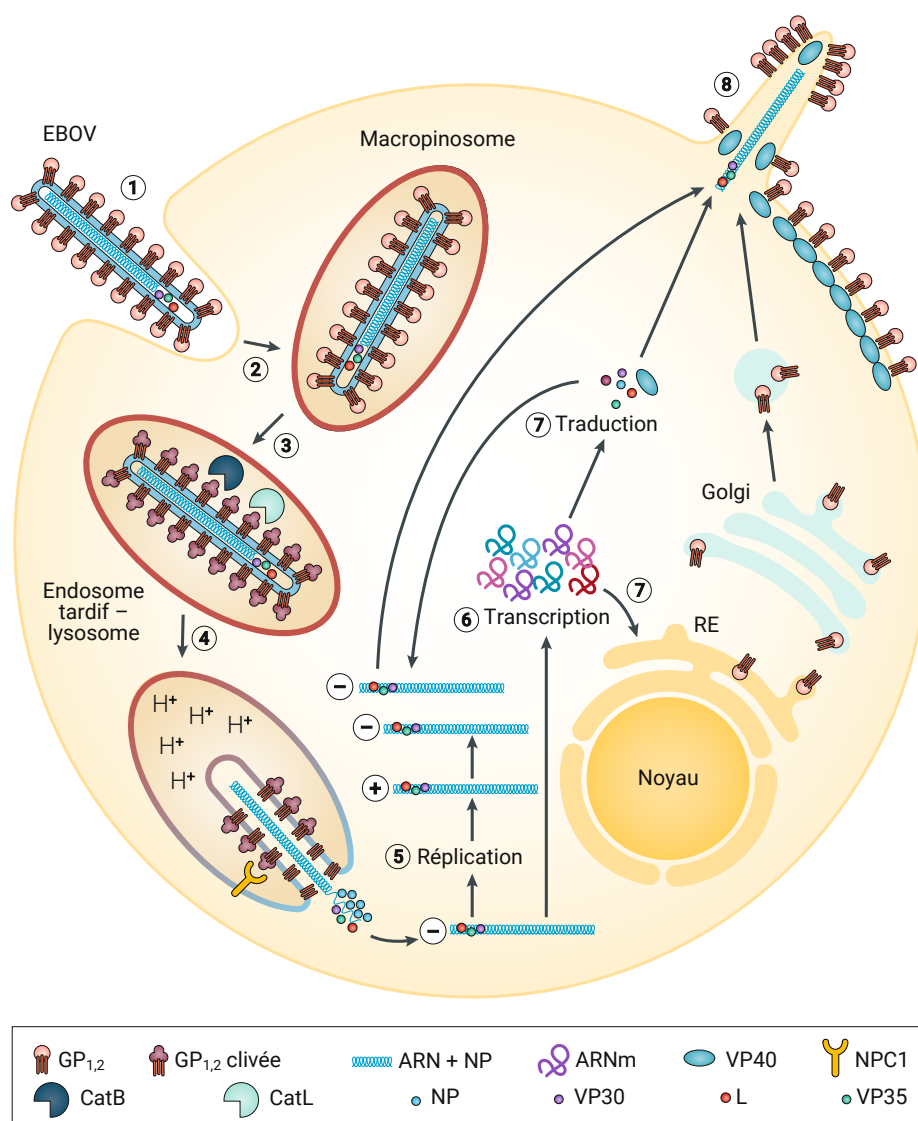


Figure 49 : Cycle de réplication de l'ebolavirus Zaïre (EBOV) {RE : réticulum endoplasmique}, d'après Jacob et al. (222), avec la permission de Springer Nature

Comme tous les virus, EBOV s'appuie largement sur les facteurs et les processus physiologiques de la cellule hôte pour les étapes clés de son cycle de réplication. Ce dernier est initié par une phase d'attachement, suivi de l'internalisation/fusion du virus, puis la transcription, la réplication et la libération des virions.

a) Attachement

EBOV peut être détecté dans pratiquement tous les organes et dans de nombreux types de cellules, y compris les macrophages tissulaires, les cellules endothéliales, les hépatocytes et les fibroblastes aux stades terminaux de la MVE. Cependant, dans des études expérimentales sur des primates, les cellules de la lignée des monocytes/macrophages constitueraient la cible cellulaire précoce et prédominante de l'infection, ce qui conduirait à la diffusion du virus vers de multiples organes cibles (237).

La glycoprotéine membranaire homotrimérique GP_{1,2} semble être un déterminant majeur du tropisme cellulaire et tissulaire qui médie la liaison des virions d'EBOV aux facteurs d'attachement à la surface de la cellule hôte ① (Figure 49). À ce jour, des lectines de type C, dont la DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*), la L-SIGN (*Liver/Lymph node SIGN*), la LSECTin (*Lymph node Sinusoidal Endothelial cell C-type lectin*), l'ASGR1 (*Asialoglycoprotein receptor 1*) et la hMGL (*Human macrophage galactose- and acetylgalactosamine-specific C-type lectin*) ont été identifiées comme capables de se lier à des résidus N- et O-glycosylés de la glycoprotéine d'EBOV, ce qui facilite l'entrée du virus dans différentes cellules (238).

DC-SIGN et L-SIGN sont exprimées respectivement sur les cellules de la lignée myéloïde et les cellules endothéliales du foie et des ganglions lymphatiques. LSECTin est exprimée dans les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules des ganglions lymphatiques. ASGR1 et hMGL sont exprimées respectivement sur les hépatocytes et les cellules dendritiques immatures dérivées des monocytes ou les macrophages (238).

b) Internalisation et fusion

L'internalisation d'EBOV est un processus complexe composé de plusieurs étapes et initié par l'attachement à la membrane de la cellule hôte. Cette liaison déclenche l'endocytose du virus par un processus de macropinocytose ② (Figure 49). Dans l'endosome tardif, la GP_{1,2} est séquentiellement clivée par une cathepsine B (CatB) et une cathepsine L (CatL) ③ ce qui expose le site de liaison au récepteur de la sous-unité GP₁ (239).

Un pH acide induit l'interaction de GP_{1,2} du virus avec la protéine NPC1 (*Niemann-Pick* de type C1) de la cellule hôte, qui est un transporteur de lipides et de cholestérol

intracellulaires. Ce récepteur apparaît indispensable à l'infectivité d'EBOV, différentes études ayant démontré que son absence empêcherait la fusion. À ce titre, NPC1 constitue une cible privilégiée pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. La fusion de la membrane de la particule virale avec la membrane endosomale est médiée par GP₂. Cette fusion permet l'expulsion du complexe ribonucléoprotéique (ARN + nucléoprotéine) dans le cytosol et l'initiation de la transcription du génome ④ (Figure 49) (239).

c) Réplication et transcription

La réplication génomique et la transcription des filovirus se produisent dans le cytoplasme des cellules infectées à partir du génome viral encapsidé. La bascule entre la réplication et la synthèse d'ARNm est régulée par la concentration des protéines virales, notamment la protéine NP. Les stratégies de réplication et de transcription sont similaires à celles d'autres virus à ARN de même type, cependant, les filovirus présentent certaines caractéristiques.

EBOV code pour sa propre ARN polymérase ARN-dépendante. Lors de la réplication du génome ⑤ (Figure 49), la polymérase virale synthétise à partir de l'ARN génomique à polarité négative une copie complémentaire complète : l'antigénome, à polarité positive ⊕. Cet intermédiaire réplcatif sert à son tour de modèle à la synthèse d'ARN originaux à polarité négative ⊖ (Figure 50). Génomes et antigénomes seront ensuite encapsidés par les protéines de la nucléocapside (240,241).

La structure du promoteur de réplication de l'EBOV est unique parmi les virus à ARN non segmentés à polarité négative. Bipartite, il se compose des parties PE 1 et 2. Chacune est séparée par un espaceur qui contient le signal de début de transcription du gène NP (242). Le promoteur de réplication antigénomique est considéré plus puissant que le promoteur génomique, cela améliore l'efficacité de la synthèse d'ARN. Par ailleurs, il a été démontré que les trois protéines NP, L et VP35 sont suffisantes au déroulement de la réplication (240) (Figure 50).

L'ARN polymérase ARN-dépendante avec son cofacteur VP35 se lie au génome exclusivement au niveau de la région 3' du promoteur du premier gène (NP) et transcrit successivement les gènes viraux en suivant un mécanisme « d'arrêt/départ » grâce à des signaux de début de gène (GS) et de fin de gène (GE) flanqués à la limite de chaque

gène ⑥ (Figure 49). Pour EBOV, la transcription produit sept ARNm monocistroniques, c'est-à-dire distincts pour chaque protéine, coiffés en 5' et polyadénylés en 3' (240) (Figure 50).

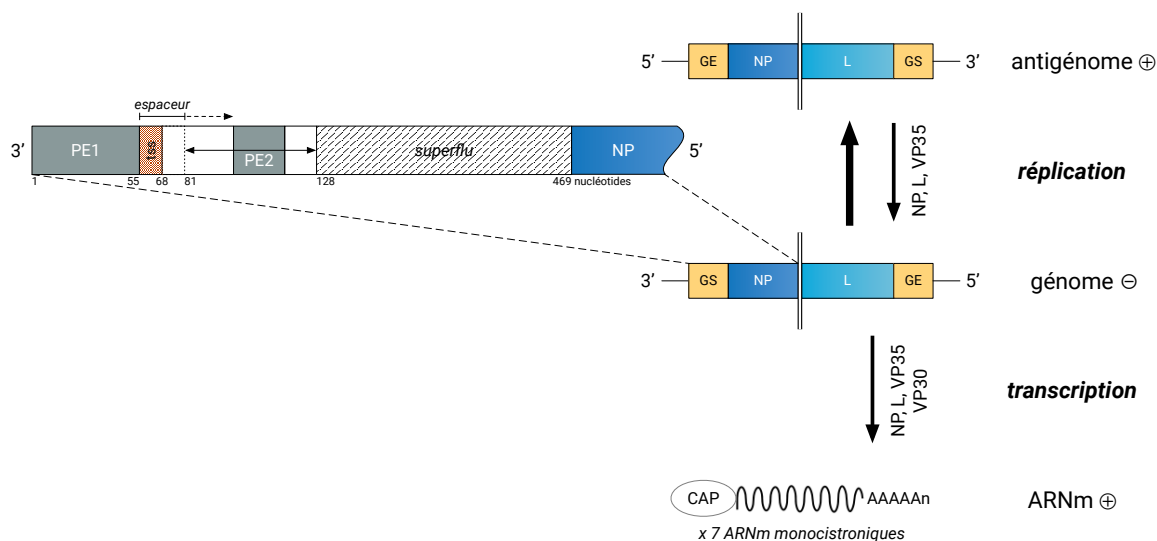


Figure 50 : Schéma de la réplication-transcription d'EBOV (240,242,243)

Lorsque la polymérase se déplace le long de la matrice génomique vers l'extrémité 5', elle recherche les signaux GS et GE hautement conservés. À chaque jonction, après la terminaison d'une transcription, elle peut soit progresser vers le GS du gène suivant pour réinitialiser la synthèse de l'ARNm, soit se dissocier de la matrice. Comme elle ne peut réintégrer le génome qu'au niveau du promoteur 3', il en résulte qu'une plus grande quantité d'ARNm est produite à partir des gènes situés à proximité du promoteur, et une moindre quantité à partir des gènes en aval. Les ARNm transcrits ne sont pas encapsidés. Finalement, les protéines structurales comme la nucléoprotéine NP sont produites en plus grande quantité en comparaison aux protéines comme l'ARN polymérase (241,244).

Contrairement aux autres filovirus, la transcription d'EBOV dépend de la protéine VP30 et en particulier de ses états de phosphorylation et d'oligomérisation. Il a en effet été démontré qu'en l'absence de VP30, l'ARNm naissant entrave le mouvement de la polymérase le long de la matrice génomique et stoppe le complexe de transcription. VP30 empêche cet arrêt par un mécanisme encore inconnu (240).

La régulation de la transcription est assurée par une boucle d'ARN en épingle à cheveux formée par le signal de début de transcription du gène NP. L'ARNm de la GP est soumis à une édition qui régule l'expression de la GP cytotoxique, ce qui au sein des filovirus semble spécifique à EBOV (240).

d) Traduction

Les ARNm codants pour les protéines virales sont traduits dans le cytosol. Toutes les protéines de la nucléocapside sont concentrées dans la région périnucléaire où elles sont colocalisées avec la NP. Dans le cas de GP_{1,2} la traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique (RE) ⑦ (Figure 49). Pour autant, le RE est aussi un site majeur pour l'initiation de la traduction des ARNm codant pour les protéines cytosoliques (245).

e) Excrétion des virions

Les corps d'inclusion de la cellule infectée sont les sites de synthèse de l'ARNm et d'assemblage des nucléocapsides (241).

L'assemblage commence par la synthèse des GP_{1,2} matures dans le RE, selon un mécanisme qui implique une furine et décrit précédemment. La GP transmembranaire est transportée par des exosomes vers des microdomaines de la membrane plasmique organisés en radeaux lipidiques (245).

Des octamères de VP40 sont assemblés au niveau des sites qui contiennent les spicules (GP). VP40 interagit avec l'extrémité C-terminale de la protéine NP et dirige les complexes ribonucléoprotéiques matures et les protéines virales du génome ⊖ vers les sites de bourgeonnement du virus (241).

Les nucléocapsides se forment parallèlement à la membrane plasmique puis les particules virales sont libérées par bourgeonnement ⑧ (Figure 49) (222).

1.2. Maladie à virus Ebola (MVE)

1.2.1. Étiologie

La maladie à virus Ebola (MVE) anciennement connue comme fièvre hémorragique à virus Ebola est une maladie rare mais grave, le plus souvent fatale chez l'humain. Les *Ebolavirus* présentent un risque biologique de niveau 4 (BSL-4). En effet, trois souches d'ebolavirus (EBOV, SUDV, BDBV) sont des agents pathogènes humains hautement mortels (223). EBOV est responsable de 76 % des flambées épidémiques de MVE, et présente un taux de létalité moyen de 57 % (246) (voir Annexe 4 – Historique des épidémies de maladie à virus Ebola en Afrique). Le virus Forêt de Taï (TAFV) est à ce jour à l'origine d'un seul cas rapporté de maladie humaine grave mais non mortelle. Le virus Reston (RESTV) n'a, pour autant qu'on le sache, causé qu'une seule infection humaine inapparente. Enfin, la pathogénicité du virus Bombali (BOMV) chez l'humain n'est toujours pas élucidée compte tenu de son identification récente (223) (Figure 51).

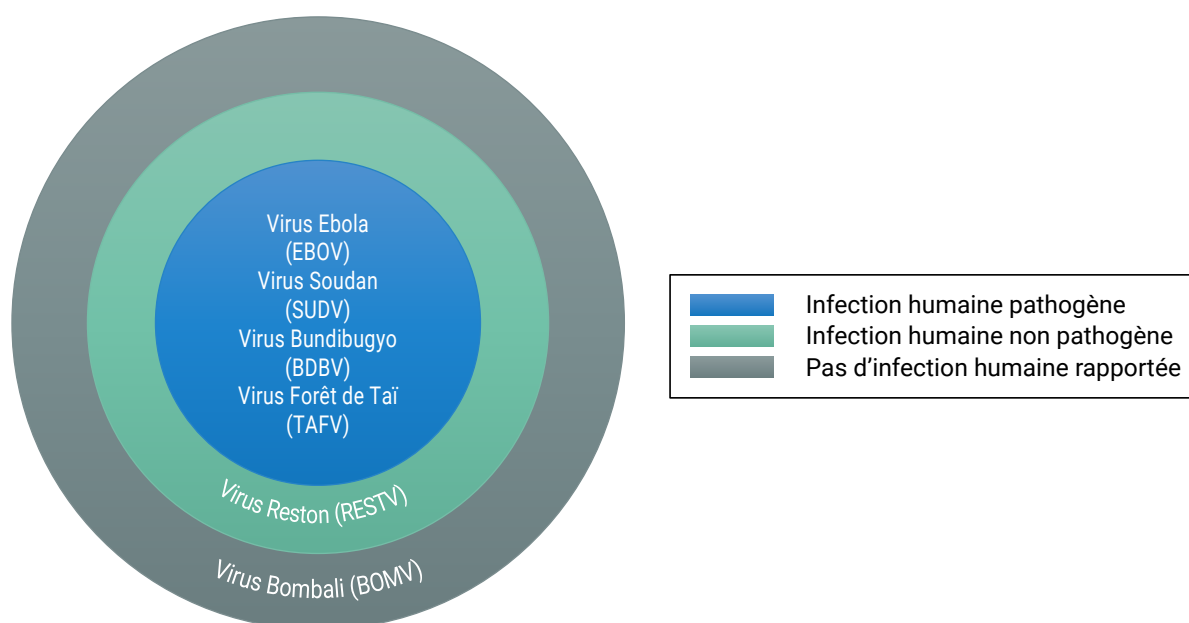


Figure 51 : *Ebolavirus à potentiel infectieux chez l'humain*

Tous les variants connus d'EBOV sont apparentés, mais génétiquement distincts les uns des autres. Les preuves phylogénétiques disponibles n'ont pas permis d'établir de manière satisfaisante l'ancienneté de chacun de ces virus ni les mécanismes par lesquels ils ont évolué vers des isolats géographiquement distincts (228). Leur prototype est l'isolat découvert en 1976 : Ebola virus/H.sapiens-tc/COD/1976/Yambuku-Mayinga, (EBOV/May) (230).

1.2.2. Transmission

La MVE est une zoonose, c'est-à-dire que son cycle de transmission implique à la fois des animaux et des humains. La première phase de la transmission d'EBOV est caractérisée par un cycle enzootique, c'est-à-dire qu'à ce stade, la maladie est endémique chez une ou plusieurs espèces animales, de façon permanente ou saisonnière (227). Les preuves suggèrent que les chauves-souris sont très probablement le réservoir d'EBOV (II:C-1-1.1-1.1.2 ci-dessus).

Ces dernières, lorsqu'infectées par le virus Ebola vont pouvoir le transmettre à d'autres animaux tels que des primates non humains (grands singes, singes, etc.) ou des céphalophes (genre d'antilope), qui sont tous des hôtes intermédiaires. Il s'agit de la deuxième phase, qui constitue un cycle épizootique, c'est-à-dire qu'il touche une espèce ou un groupe d'espèces dans son ensemble (227) (Figure 52).

L'humain est un hôte définitif accidentel qui se contamine lorsqu'il est en contact avec les hôtes intermédiaires morts ou vivants, ou directement avec le réservoir infecté, en l'occurrence les chauves-souris (222). Ce saut d'espèce, ou débordement, est clairement favorisé par les activités humaines dans les forêts tropicales, comme l'indique la relative faible fréquence des épidémies de MVE et leur résurgence dans des territoires éloignés les uns des autres, en faveur d'un réservoir animal rare ou écologiquement isolé ayant naturellement peu de contact avec les humains ou d'autres primates (247).

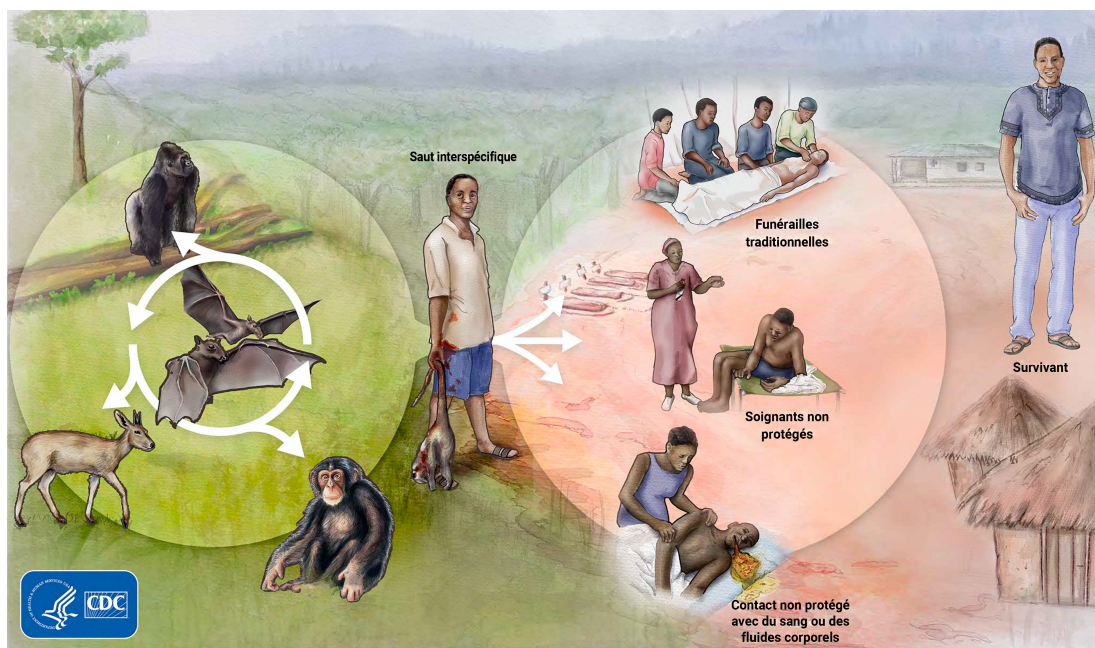


Figure 52 : Cycle de transmission d'EBOV (227)

Le cas index de MVE enclenche la phase épidémique de la maladie. L'humain est le principal vecteur de l'EBOV dans la population et un individu est contagieux à partir du moment où il devient symptomatique (224). Les données épidémiologiques recueillies au cours des quarante dernières années indiquent que la transmission interhumaine d'EBOV se produit par un contact direct entre le virus et une plaie cutanée, les muqueuses des yeux, du nez ou de la bouche (245). Cela peut intervenir lors de la rencontre avec :

- Une personne malade ou décédée de MVE par l'intermédiaire de :
 - Fluides corporels infectés (sang, salive, urine, sueur, fèces, sperme, lait maternel...) ;
 - Objets (dispositifs médicaux, mobilier...) contaminés par des fluides corporels infectés ;
- Une personne guérie de MVE lors de rapports sexuels :
 - Il a été établi qu'EBOV peut persister dans le sperme plusieurs mois et parfois au-delà d'un an après la guérison (248).

La transmission interhumaine est favorisée par la pratique de rites funéraires traditionnels qui impliquent un contact direct avec le corps du défunt. Les soignants sont également particulièrement exposés, notamment lorsque les mesures de contrôle de l'infection ne sont pas strictement suivies (224).

Un malade contaminé par EBOV est contagieux tant que la virémie reste positive. Le virus peut survivre pendant plusieurs jours dans les fluides corporels comme le sang à température ambiante. De plus, il a été démontré que les *Ebolavirus* peuvent échapper au système immunitaire d'un survivant pendant des périodes encore indéterminées, et ce même après avoir été éliminés du reste de l'organisme, par une localisation dans certains organes tels que les testicules, les yeux, le placenta ou le système nerveux central, en particulier dans le liquide céphalo-rachidien (227).

Enfin, il n'existe aucune preuve que les moustiques ou d'autres insectes peuvent transmettre l'EBOV, pas plus qu'une transmission aérienne soit possible. Néanmoins, le virus peut survivre sur des surfaces sèches, comme les poignées de porte, jusqu'à plusieurs heures. La mise en place et le suivi de protocoles de désinfection lors de phases épidémiques sont donc primordiaux (227).

1.2.3. Physiopathologie

Chez l'humain et chez les primates non humains, la réplication d'EBOV associée à la dissémination systémique des virions dans de multiples types cellulaires entraîne une pathogenèse complexe qui associe à une immunosuppression, la suractivation de certains effecteurs de la réponse immunitaire de l'hôte et des troubles de la coagulation (228).

L'inhibition de la réponse interféron de type I semble être l'un des aspects les plus importants de la pathogenèse d'Ebola (249). Le virus infecte séquentiellement par ce biais les cellules dendritiques, les macrophages et enfin les cellules endothéliales. Les cellules dendritiques et les macrophages infectés migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques en excréant des virions (249) (Figure 53).

L'immunosuppression facilite la distribution systémique des virions et l'infection de cellules cibles secondaires, notamment les cellules de Kupffer, les hépatocytes, les fibroblastes des ganglions lymphatiques et de la rate ; ainsi que presque tous les organes, avec une affinité particulière pour le thymus, les poumons, le tube digestif, les glandes surrénales, les reins, les organes génitaux et le système nerveux central (222,245).

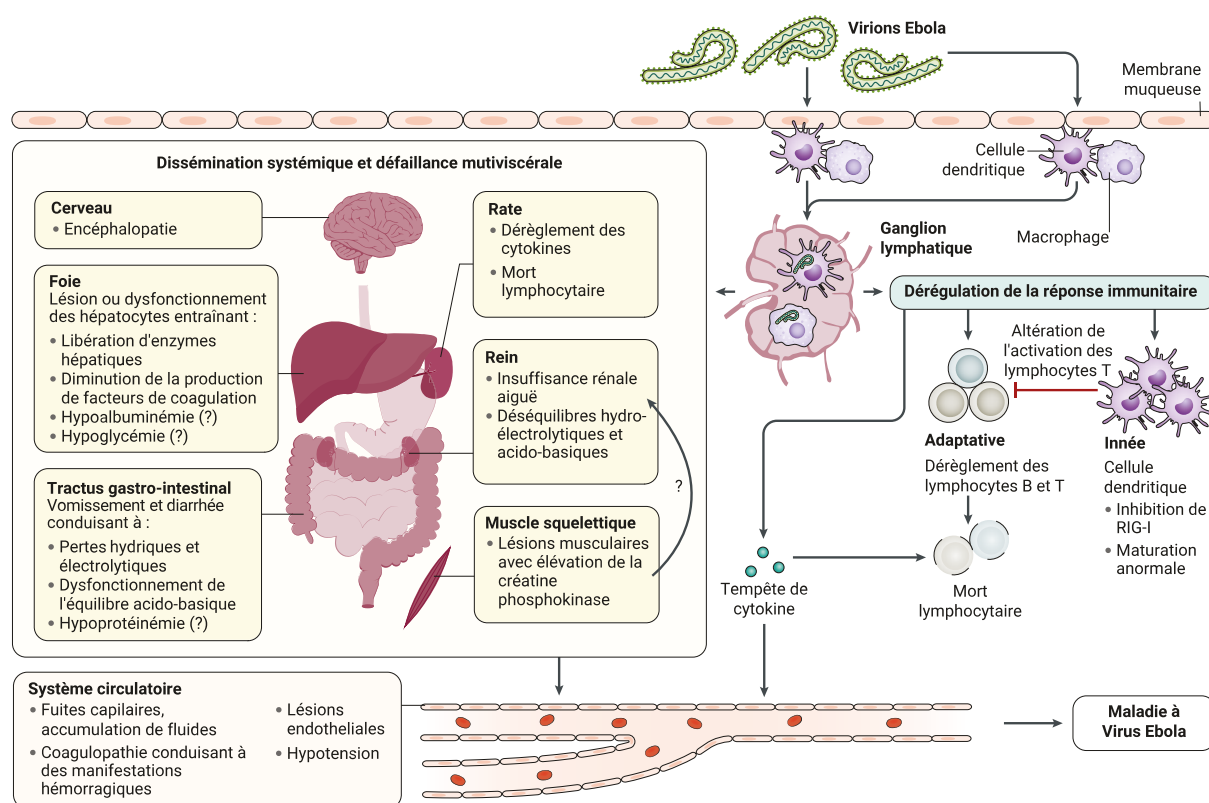


Figure 53 : Schéma de synthèse de la physiopathologie d'EBOV, d'après Jacob et al. (222), avec la permission de Springer Nature

La réplication virale entraîne la formation de corps d'inclusion intracellulaires puis une lyse cellulaire. Les hépatocytes et les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques sont des cibles privilégiées. Des îlots de nécrose apparaissent dans le foie, avec une élévation proportionnelle des taux d'enzymes hépatiques. Au niveau des reins, l'atteinte de l'épithélium glomérulaire et des cellules tubulaires est à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë. Dans le muscle strié, cela entraîne une myopathie inflammatoire qui peut aller jusqu'à la rhabdomyolyse, avec myalgies et faiblesse musculaire, associées à une élévation des taux de créatine kinase et d'ASAT/ALAT (250).

En parallèle, la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires par les cellules infectées du système réticulo-endothélial provoque l'activation des LT. Dans les cas les plus graves, ils deviennent inefficaces par épuisement fonctionnel et entrent en apoptose. La réponse immunitaire adaptative est altérée en conséquence (250). Les macrophages infectés produisent également du facteur tissulaire qui forme des dépôts de fibrine dans la rate, les tissus lymphoïdes, les glomérules et les tubules proximaux rénaux. La consommation des facteurs de coagulation provenant de ces microthrombus (CIVD) conduit à la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de monoxyde d'azote à l'origine du dysfonctionnement des cellules endothéliales et de l'inhibition de la fonction plaquettaire. Au total, cela conduit à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à des extravasations (250).

Ces lésions organiques engendrées directement par le virus et indirectement par les réactions auto-immunes de l'hôte, les anomalies microvasculaires, l'hypovolémie et les pertes hydroélectrolytiques causées par les vomissements et la diarrhée conduisent finalement à une hypoperfusion tissulaire et une défaillance multiviscérale, qui en l'absence de prise en charge adéquate entraîne la mort, en général sous 10 jours après l'apparition des premiers symptômes (228,250).

1.2.4. Sémiologie

Une revue systématique de 2015 a conclu que la période d'incubation de la MVE, c'est-à-dire le délai avant l'apparition des premiers symptômes non spécifiques, s'étend de 1 à 15 jours (moyenne de 6,22 jours). Les auteurs distinguent également une période de latence, qui correspond au délai avant l'apparition de symptômes gastro-intestinaux et hémorragiques, qui s'étend de 9,5 à 14,5 jours (moyenne de 11,75 jours) (251). La durée de ces périodes semble dépendante du mode de transmission ainsi que de la charge virale d'exposition (222).

En général, les patients atteints de MVE ont une évolution clinique prévisible. Les caractéristiques cliniques associent symptômes et anomalies biologiques et peuvent être divisées en quatre phases (222,228,252,253) (Figure 54) :

- Phase 1 : syndrome pseudogrippal. Le début est brutal avec forte fièvre, maux de gorge, céphalées, nausées, malaise, arthralgies et myalgies. Ces symptômes non spécifiques peuvent évoquer certaines maladies tropicales. Ils caractérisent la phase de latence postincubation.
- Phase 2 : aiguë (jours 1-6). La fièvre persiste et ne cède pas sous antibiotique ou antipaludique, elle s'accompagne de céphalées et d'une profonde asthénie psychomotrice. Cette phase est marquée par la survenue de manifestations gastro-intestinales à type de douleurs abdominales, vomissements, diarrhées. Les pertes hydriques peuvent être conséquentes, qui associées à une anorexie alimentaire peuvent précipiter une acidose métabolique, une hypokaliémie, et des lésions rénales aiguës (254).
- Phase 3 : pseudorémission (jours 7-8). Pendant cette phase facultative, l'état général du malade peut présenter une amélioration. Il peut se sentir mieux et chercher à s'alimenter. L'infection se traduit alors par des symptômes grippaux afebriles associés à une coagulopathie, une leucocytose et une thrombopénie légères. Une minorité de patients qui expérimente cette phase peut se rétablir et survivre à la maladie.
- Phase 4 : aggravation (jour 9). La majorité des malades connaît une altération continue de l'état général jusqu'à cette phase terminale. Les symptômes sont multiples :
 - Signes neurologiques d'encéphalite : obnubilation au coma, agitation, épilepsie... ;
 - Signes cutanéomuqueux : conjonctivite, exanthème maculo-papuleux ou maculeux (pétéchies, purpura, moins évident sur la peau noire)... ;
 - Signes respiratoires : dyspnée pouvant aller jusqu'à l'hypoxie dans les cas les plus graves (254), toux, douleurs de la gorge et de la poitrine... ;
 - Signes hémorragiques : gingivorragies, hématomés, méléna, rectorragie ; plus rarement épistaxis, hématomes, hémorragies génitales ou hémoptysie. Détresse circulatoire et CIVD qui peuvent évoluer vers le choc hypovolémique.

Dans de rares cas, des infections asymptomatiques ou paucisymptomatiques ont pu être décrites (255). La variabilité de la symptomatologie n'est pas encore tout à fait élucidée à l'heure actuelle, mais elle pourrait être liée à des différences dans les taux de réplication virale ainsi qu'à des inégalités dans les délais de la réponse immunitaire (256).

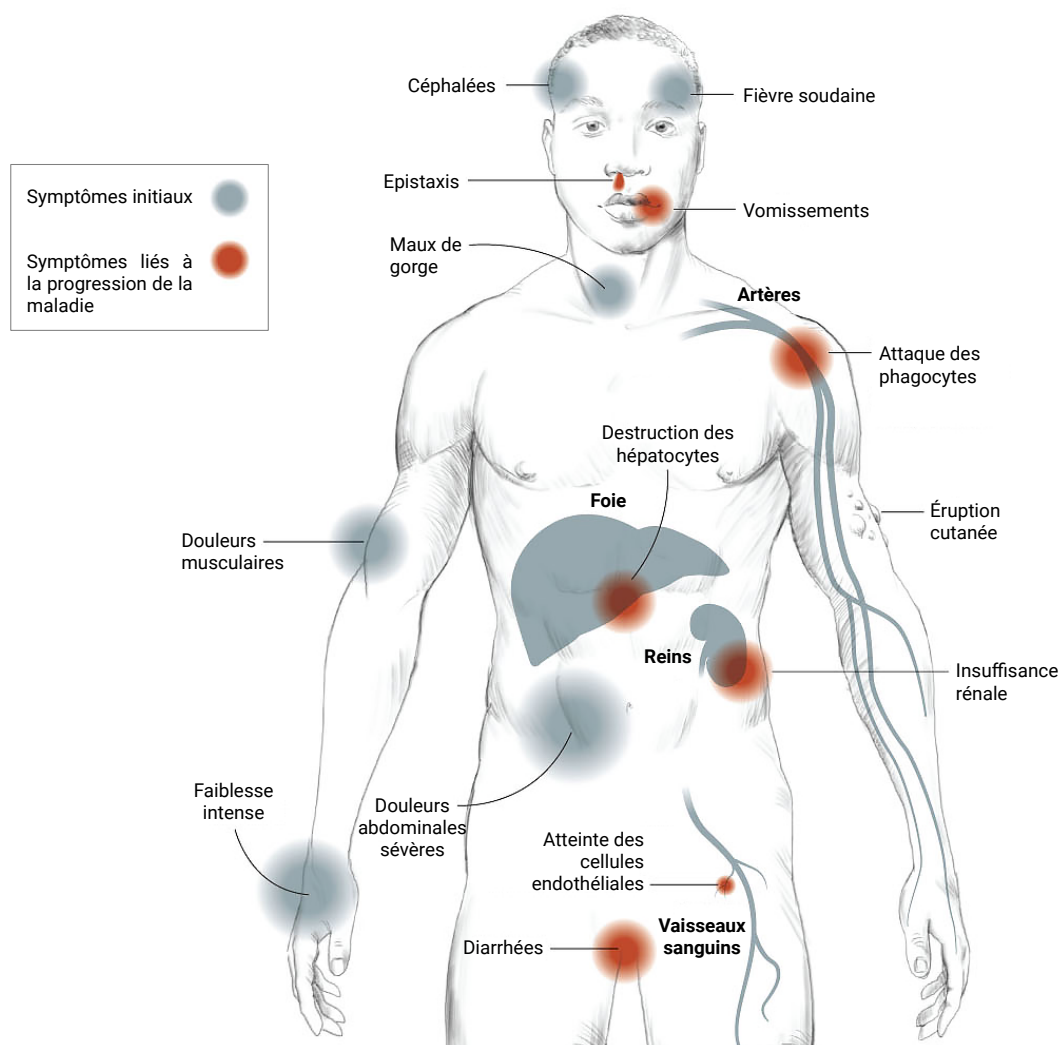


Figure 54 : Signes cliniques et symptômes de la maladie à virus Ebola (257)

Chez les survivants, des séquelles physiques probablement liées à l'activation de voies inflammatoires au cours de la maladie peuvent être observées à plus ou moins long terme. Il s'agit en particulier d'arthralgies, mais aussi de symptômes ophtalmiques (vision trouble, douleurs rétro-orbitaires, conjonctivite, uvéite...), qui peuvent parfois se compliquer. Les troubles neurologiques peuvent persister, notamment les céphalées ou l'asthénie et peuvent conduire à des tableaux anxiodépressifs. Enfin, l'impact social et mental de la MVE peut entraîner des séquelles psychiques, qui sont difficilement évaluables (222).

1.2.5. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la MVE est une étape fondamentale dans le contrôle de la maladie, compte tenu du caractère non spécifique de ses symptômes. La détection rapide de la maladie permet de mettre en œuvre les mesures appropriées et surtout d'éviter que des patients non contaminés par l'EBOV se retrouvent hospitalisés aux mêmes endroits que des malades hautement contagieux.

Les tests actuellement recommandés par l'OMS sont les suivants (224) :

- Les tests automatisés ou semi-automatisés sur l'acide nucléique (TAN) pour la gestion des diagnostics en routine ;
- Des tests de détection rapide des antigènes à utiliser dans les lieux isolés ou les TAN ne sont pas facilement disponibles. Ces tests sont recommandés aux fins du dépistage dans le cadre des activités de surveillance. Les tests positifs doivent être néanmoins confirmés par des TAN.

La technique la plus largement utilisée pour diagnostiquer les infections aiguës est un test quantitatif en temps réel de réaction en chaîne par polymérase (qRT-PCR), ciblant de préférence deux emplacements distincts du génome afin de minimiser les résultats faux négatifs dus à des mutations génomiques. Par ailleurs, dans les formes précoces paucisymptomatiques, un test précoce pourrait rendre un résultat négatif ce qui implique un test de suivi à distance (250).

Les tests sont réalisés sur des échantillons de sang total prélevé sur EDTA chez les patients vivants présentant des symptômes, ou sur des échantillons de liquide prélevé dans la sphère orale chez les patients décédés ou si le prélèvement de sang n'est pas possible (224). En tant qu'agent pathogène de classe 4, tous ces prélèvements et analyses doivent respecter des règles de sécurité maximales (252).

1.2.6. Prise en charge thérapeutique et mesures de contrôle

Il existe à ce jour deux médicaments approuvés par la FDA américaine pour traiter la MVE causée par l'ébolavirus Zaïre. Inmazeb (Regeneron), autorisé depuis octobre 2020, combine trois anticorps monoclonaux : atoltivimab, maftivimab, et odesivimab-ebgn. Ebanga (Ridgeback Biotherapeutics), autorisé en décembre 2020, est un unique anticorps monoclonal : ansuvimab-zykl. Ces deux traitements sont indiqués chez l'adulte

et l'enfant. Ils agissent par la neutralisation de protéines de surface de l'EBOV qui sont indispensables à son entrée dans les cellules de l'hôte (227,258,259). D'autres médicaments expérimentaux sont toujours en cours d'évaluation clinique (250).

Ces traitements ont été évalués dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé (*PALM trial*) lors de l'épidémie d'Ebola de 2018-2020 en RDC. La survie globale était plus élevée pour les patients recevant l'un ou l'autre de ces deux médicaments. Néanmoins, leur efficacité n'a pas été évaluée avec d'autres souches d'ebolavirus que l'EBOV (260). Ces traitements sont mis à disposition gratuitement (accès compassionnel) dans les territoires à risque de MVE dans le cadre du programme de l'OMS « d'utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence » (MEURI), avec le support du BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*) (261).

Malgré cela, ces traitements peuvent être difficilement accessibles dans des zones isolées. Les soins de support restent donc le pilier de la prise en charge de la MVE. Ceux-ci peuvent considérablement améliorer les chances de survie lorsqu'ils sont mis en œuvre à un stade précoce de la maladie (228). Ils incluent la réhydratation par voie orale ou intraveineuse (apports hydriques et électrolytiques) ; l'administration de traitements symptomatiques (médicaments antihypertenseurs, antiémétiques, antidiarrhéiques, antalgiques, antipyrétiques...) et le cas échéant traitement des infections concomitantes (224).

En parallèle, en cas de flambée épidémique, des mesures d'endiguement sont essentielles pour stopper la dissémination d'Ebola. Elles impliquent l'isolement précoce des malades afin de limiter toute transmission au domicile et dans la communauté ; la détection précoce des nouveaux cas d'Ebola par une surveillance étroite des contacts et leur isolement dès lors qu'ils présentent des symptômes ; l'enterrement sécurisé des personnes décédées. Les mesures de réduction de la transmission par les animaux, ou interhumaine doivent également être une préoccupation quotidienne dans les zones à risque (262). Enfin, depuis 2019 et la dixième flambée épidémique de MVE en RDC, des vaccins prophylactiques sont autorisés, ils font l'objet de la suite du propos.

2. Flambée épidémique de MVE de 2018 à 2020 en RDC

2.1. Contexte

L'épidémie de MVE de 2018-2020 en République démocratique du Congo s'est étendue en trois vagues spatio-temporelles distinctes, depuis le cas index dans le district sanitaire de Mabalako dans la province du Nord-Kivu, jusqu'au Sud-Kivu en passant par la ville de Goma (NK). La province de l'Ituri a également été touchée (263) (Figure 55).

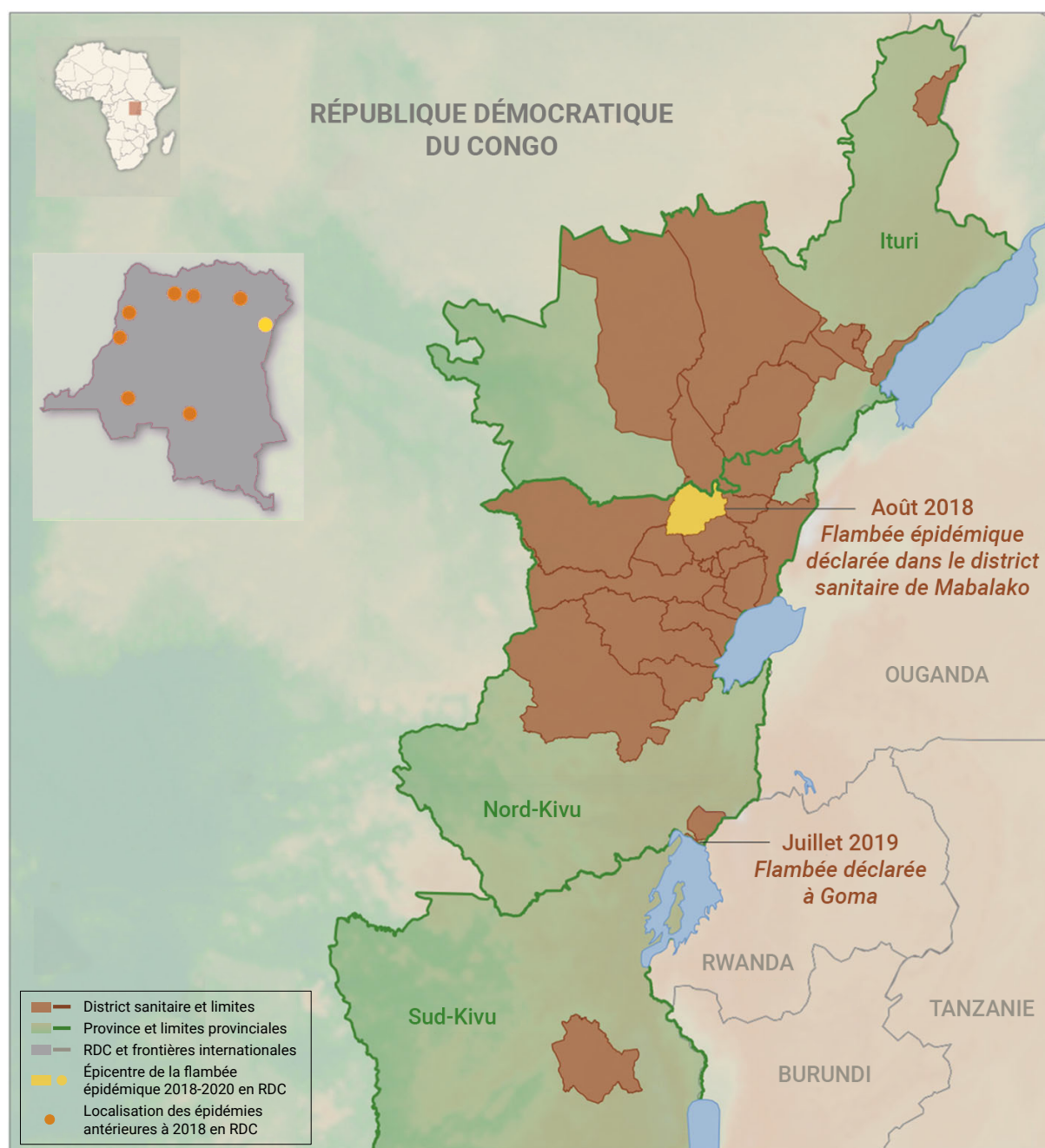


Figure 55 : Carte des districts sanitaires touchés par l'épidémie de MVE de 2018 à 2020 en République démocratique du Congo, adaptée d'après Goldstein et al. (264) (CC BY)

L'une des particularités de cette flambée épidémique est qu'elle intervenait dans des communautés jusqu'alors épargnées par l'EBOV (Figure 55, points jaune/oranges), et dans un contexte politique et militaire particulièrement tendu, avec de nombreuses actions violentes entre groupes armés et membres des forces de sécurité congolaises. Cela a particulièrement entravé la réponse sanitaire, que ce soit du fait de l'interruption des prises en charge, des décès de personnels de santé, ou de la désinformation sur la maladie diffusée à des fins politiques (265).

Le cas index serait une femme de 65 ans décédée le 25 juillet 2018 et enterrée de façon non sécurisée dans le village de Mangina. Ce cas fut rapidement suivi par la mort de sept membres de sa famille proche (266). Le 17 juillet 2019, alors que l'épidémie touche la ville de Goma, près de 2 millions d'habitants et un aéroport international, l'OMS déclare l'épidémie comme Urgence de Santé publique de portée internationale (USPPI), afin de requérir une réponse internationale coordonnée (267).

Entre la proclamation de l'état d'urgence sanitaire par le ministère de la Santé de RDC le 1^{er} août 2018, et la déclaration officielle de fin d'épidémie par l'OMS le 25 juin 2020, un total de 3 481 cas de MVE (3 323 confirmés, 158 probables) a été rapporté (Figure 56). Parmi ces cas, on dénombre 1 162 guérisons et 2 299 décès, ce qui fait de cette dixième flambée épidémique en RDC la plus importante jamais enregistrée dans le pays, et la deuxième plus importante depuis la découverte du virus en 1976 (268).

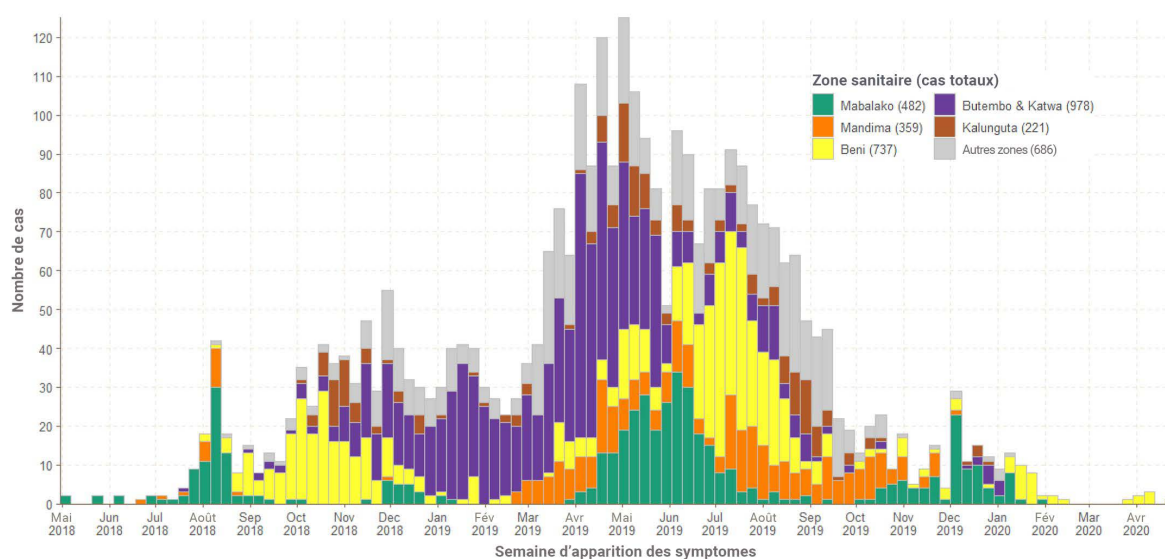


Figure 56 : Cas confirmés et probables de MVE par semaine d'apparition de la maladie, par zone de santé (OMS, données au 25 juin 2020) (269)

2.2. Définition de cas

Dans toute épidémie, une définition de cas robuste est essentielle pour garantir que les cas suspects soient identifiés et isolés efficacement, puis traités rapidement en cas de confirmation. Le ministère de la Santé de RDC a retenu les éléments suivants pour sa définition lors de l'épidémie de MVE du Nord-Kivu de 2018 à 2020 (270) :

- Cas suspect (survivant ou non) :
 - Fièvre aiguë (supérieure à 38 °C) et ;
 - Au moins trois signes cliniques ou symptômes compatibles avec la MVE (léthargie, céphalées, hoquet, dysphagie et/ou dyspnée, myalgies et/ou arthralgies, douleurs abdominales, anorexie, vomissements, diarrhée, saignement inexpliqué, mort soudaine et inexpliquée) ;
 - Chez un résident du Nord-Kivu, du Sud-Kivu ou de l'Ituri ou chez toute personne ayant voyagé dans ces provinces pendant l'épidémie et ayant signalé les signes ou symptômes définis ci-dessus.
- Cas probable :
 - Individu décédé répondant à la définition de cas suspect mais dont les échantillons biologiques n'étaient pas disponibles.

Les cas suspects étaient isolés et conduits vers des centres de traitement pour y subir des tests de confirmation et recevoir une prise en charge appropriée.

- Cas confirmé :
 - Cas suspect avec au moins un test RT-PCR positif pour l'EBOV.
- Non-cas :
 - Tout cas suspect ou probable avec un test biologique négatif (absence d'Ac spécifiques, d'ARN ou d'Ag spécifiques).

2.3. Réponse sanitaire

La réponse sanitaire à la dixième flambée épidémique de MVE en RDC fut un défi à de nombreux égards. En effet, comme évoqué précédemment, la RDC est un pays fragile sur les plans politique et économique, avec de ce fait un système de santé peu développé qui en fait d'ailleurs l'un des pays de la région avec l'une des plus faibles espérances de vie à la naissance (271).

D'autre part, la transmission du virus Ebola fut accentuée par la forte densité et la grande mobilité des communautés des provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri. Le risque de propagation de l'épidémie à d'autres provinces congolaises ainsi qu'à des pays voisins était donc élevé, et s'est d'ailleurs confirmé par l'identification en juin 2019 de trois cas en Ouganda, dans une province frontalière de RDC (272).

Pour contenir l'épidémie, des mesures de prise en charge classiques et déjà détaillées furent mises en place, coordonnées par le gouvernement de RDC et avec un soutien financier, technique et opérationnel important de la communauté internationale dirigée par l'OMS : mesures de prévention et contrôle de l'infection avec l'engagement des communautés ; surveillance active des nouveaux cas ; recherche des cas contacts ; examens biologiques de confirmation.

Pour la première fois cependant, de nouvelles stratégies encore en développement à cette époque furent également déployées : thérapeutiques (II:C-1-1.2-1.2.6 ci-dessus) et vaccinales, sur laquelle nous nous concentrons.

2.3.1. Place de la vaccination dans la stratégie de réponse sanitaire

a) Historique

L'intérêt pour la MVE, notamment du côté de l'industrie pharmaceutique, fut assez limité jusqu'à il y a peu. Principalement car il s'agit d'une zoonose relativement rare, mais aussi car les connaissances ont longtemps manqué et que l'étude du virus nécessite des installations de confinement de niveau de biosécurité 4. Par ailleurs, le développement préclinique de candidats-vaccins contre les *Ebolavirus* ou d'autres filovirus est complexe. En effet, tous les isolats cliniques de filovirus ne provoquent chez la plupart des rongeurs que des maladies très réduites voire inexistantes, ce qui restreint l'utilisation des modèles murins traditionnels et oblige à la définition de nouveaux modèles plus complexes (273).

L'augmentation de la fréquence des épidémies en Afrique au cours des dernières décennies, jusqu'au classement par l'OMS en 2014 de la MVE comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI, *PHEIC*), a changé la donne et permis la jonction des efforts à l'échelle mondiale. Il est également clair que les inquiétudes suscitées par des cas de MVE importés en Occident ou le risque bioterroriste grandissant ont favorisé la disponibilité des ressources nécessaires à l'accélération du développement de vaccins contre l'EBOV.

Quoi qu'il en soit, les recherches pour un vaccin prophylactique débutèrent dès les premières flambées épidémiques à la fin des années 1970, avec des préparations virales inactivées. Elles furent abandonnées compte tenu des problèmes de sécurité inhérents à cette plateforme ainsi qu'à un manque d'efficacité (273). Les recherches se poursuivirent malgré tout dans les années 1980 et 1990 avec des plateformes sous-unitaires et à ADN, jusqu'à un premier essai clinique en 2003 (vaccin à ADN EBODNA012-00-VP, phase I, US NIH). Ce candidat-vaccin présentait un profil de sécurité satisfaisant et une bonne immunogénicité contre EBOV, mais son intérêt en prophylaxie ne fut jamais étudié pour des raisons de faisabilité et d'éthique (151).

Au total, de nombreuses plateformes vaccinales ont démontré leur efficacité chez les primates non humains, notamment les vaccins à ADN, à vecteurs adénovirus humains de sérotype 5 (Ad5), 26 (Ad26) ou 35 (Ad35), à vecteurs adénovirus chimpanzés de type 3 (ChAd3), à vecteurs viraux à VSV, CMV, virus de la rage (RABV), virus parainfluenza humain de type 3 (HPIV3), virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV), ainsi que des VLP d'EBOV, et des EBOV défectifs dépourvus du gène VP30 (EBOVΔVP30) (274).

Pour autant, au cours des 38 années entre la découverte d'EBOV et la flambée épidémique ouest-africaine de 2014, la plus importante jamais recensée, seuls quatre essais cliniques de phase I d'un candidat-vaccin furent conduits. Ces candidats étaient basés sur des plateformes à vecteur adénovirus et ADN (275). Le taux de létalité jamais vu de cette flambée épidémique (74 % de la totalité des décès de 1976 à nos jours) (227) (voir Annexe 4 – Historique des épidémies de maladie à virus Ebola en Afrique) laissa éclater la totale impréparation de la réponse sanitaire internationale et le besoin urgent de nouvelles options de prise en charge.

En conséquence, aidés par le statut d'USPPI et des financements publics/privés, les développements de vaccins contre l'EBOV s'accéléraient de façon inédite. Bien que de nombreux candidats existaient aux stades précliniques, seuls trois se distinguaient de façon nette : un vaccin à vecteur viral VSV (rVSVΔG-ZEBOV-GP, Merck/Newlink Genetics/Laboratoire national de microbiologie du Canada), un vaccin à vecteur adénovirus chimpanzé de type 3 (ChAd3-EBO-Z) et un schéma hétérologue de *prime-boost* comprenant Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo (Janssen/Bavarian Nordic).

b) Vaccination lors de l'épidémie de 2018 à 2020 en RDC

À l'été 2018, lorsque la dixième épidémie de MVE se déclare dans l'est de la RDC, plusieurs études pharmacologiques avec le candidat-vaccin le plus avancé de l'époque, rVSVΔG-ZEBOV-GP, avaient déjà été menées et démontraient une immunogénicité robuste ainsi qu'une efficacité prophylactique pré- et post-exposition chez la souris et les primates non humains.

Ces résultats encourageants avaient permis de lancer des essais de phase I dans des pays d'Afrique de l'Ouest touchés par la MVE, ainsi qu'en Europe et en Amérique du Nord. Leurs conclusions positives avaient autorisé la poursuite du développement par le lancement de plusieurs essais de phase II et III entre 2015 et 2016 (250,273–275). Parmi la douzaine de candidats-vaccins anti-Ebola en développement en 2017, rVSVΔG-ZEBOV-GP était le seul à démontrer une efficacité clinique qui plus est associée à des données de sécurité et d'immunogénicité très satisfaisantes, lors de l'essai randomisé de phase III coordonné par l'OMS en Guinée : « Ebola ça suffit ! » (276).

Ces résultats conduisirent en conséquence le groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination de l'OMS (SAGE, *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*), à recommander en cas de flambée épidémique de MVE à souche Zaïre avant qu'un vaccin ne soit autorisé, le déploiement rapide de rVSVΔG-ZEBOV-GP dans le cadre de protocoles d'accès précoce (277).

Dans ces conditions, lorsque la flambée épidémique de MVE débuta en 2018 en RDC, tout était réuni pour que les territoires touchés puissent accéder de façon anticipée au candidat-vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP. Le ministère de la Santé de RDC sollicita donc un accès précoce (*expanded access*) au vaccin avec l'approbation de l'OMS. La vaccination pu commencer le 8 août 2018, dans le district sanitaire de Mangina, au nord de Mabalako, ciblant les cas contacts, cas contacts de contact, les personnels de santé et les travailleurs de première ligne (278). Cette stratégie dite en anneau (*ring vaccination*) suivait les préconisations du SAGE.

La stratégie en anneau vise à administrer le vaccin uniquement aux cas contacts et aux contacts de contacts. Elle diffère en cela de la vaccination de masse qui cible des populations entières (Figure 57).

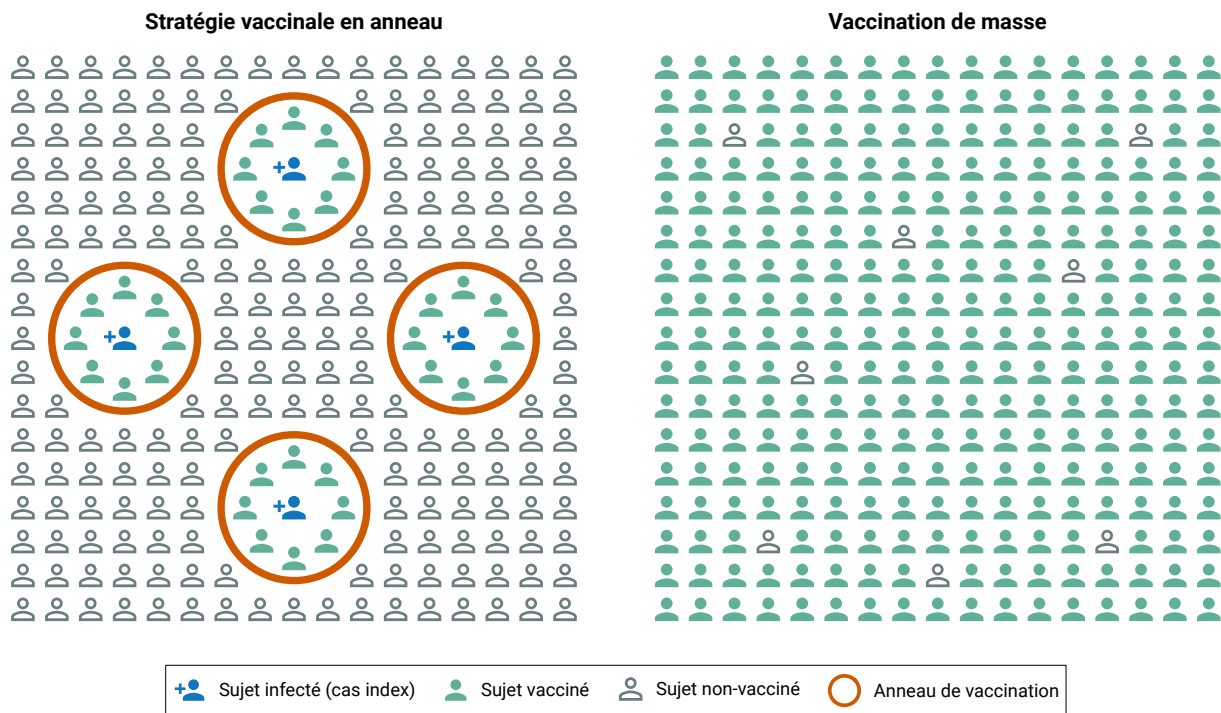


Figure 57 : Vaccination en anneau et vaccination de masse

En ce qui concerne la MVE :

- Les contacts sont définis comme des individus qui, au cours des 21 derniers jours, ont vécu dans le même foyer que le malade ou ont reçu sa visite après l'apparition chez lui des symptômes de la maladie, ou encore se sont rendus chez le malade ou ont été en contact physique rapproché avec le corps, des liquides corporels ou du linge et des vêtements lui appartenant ;
- Les contacts des contacts sont définis comme les voisins, la famille ou les membres de la famille élargie à la limite géographique la plus proche tous les contacts, ainsi que les membres des foyers de l'ensemble des contacts qui ne vivent pas dans la même localité que le malade.

Les soignants et les agents de première ligne locaux et internationaux dans les zones touchées, ainsi que dans les zones où il existe un risque d'expansion de la flambée épidémique sont également éligibles. D'après l'expérience acquise avec Ebola, chaque anneau devrait comprendre 150 personnes en moyenne (279).

Dans l'attente de la première AMM du candidat-vaccin, un accord entre le Gavi et le fabricant MSD permet la mise à disposition de doses supplémentaires aux 3 220 doses expérimentales disponibles au moment du lancement de la campagne vaccinale. L'appui

logistique, qu'il s'agisse du développement d'une chaîne du froid, de la fourniture de matériel médical et du déploiement d'experts, fut apporté par l'OMS, en parallèle de ses négociations avec le laboratoire et les autorités sanitaires congolaises pour faciliter le déploiement des protocoles vaccinaux (278).

Quatre mois après le démarrage de l'accès précoce, en décembre 2018, 43 552 personnes éligibles et consentantes avaient été vaccinées, dont 13 375 personnels de santé et 10 870 enfants, pour un total de 293 anneaux. Progressivement, la vaccination fut élargie aux cas probables. De plus, une vaccination géographique ciblée fut menée dans deux territoires : Butanuka (Beni) et Kanyihunga (Butembo) (280). Finalement, entre l'ouverture de la vaccination et la fin de l'épidémie, 305 841 individus éligibles furent identifiés, dont 99,4 % (303 905) vaccinés (278).

Au printemps 2019, l'épidémie de MVE s'aggrava fortement, du fait principalement des difficultés dans le déploiement de la campagne vaccinale causées par le contexte sécuritaire très détérioré dans les provinces de l'est de la RDC. Le SAGE émit en réponse de nouvelles recommandations qui visèrent entre autres à améliorer la sûreté des centres de vaccination, à étendre la vaccination dans des zones géographiques ciblées, et surtout à modifier la stratégie vaccinale en élargissant les cercles. Pour se faire, et compte tenu des risques de pénurie de rVSVΔG-ZEBOV-GP, le SAGE recommanda que les contacts à faible risque de MVE soient vaccinés avec un nouveau candidat-vaccin à deux doses : Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo, également dans le cadre d'un accès précoce (281).

Sur le terrain, la vaccination avec ce deuxième candidat ne commença que le 14 novembre 2019 (282). Cette lenteur fut notamment due au fait que le ministre de la Santé de RDC de l'époque considérait que Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo n'était pas efficace et sûr, et qu'il n'était donc pas éthique de l'introduire aux côtés de rVSVΔG-ZEBOV-GP qui avait fait ses preuves. Ce dédoublement aurait aussi été selon lui de nature à perturber la population (283). Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo était pourtant testé depuis plusieurs années dans les pays limitrophes avec des résultats prometteurs (284), avec l'avantage notable offert par son caractère non réplcatif de pouvoir être utilisé dès cet accès précoce chez l'enfant et la femme enceinte, et de présenter des conditions de conservation bien plus adaptées aux exigences locales.

2.3.2. rVSVΔG-ZEBOV-GP (Ervebo)

a) Présentation

rVSVΔG-ZEBOV-GP (Ervebo) est produit sur cellules vero. Le vaccin se présente sous la forme d'une solution incolore à jaune légèrement brunâtre, conditionnée en flacons en verre unidoses stériles de 1 ml. Chaque dose contient au moins 72 millions d'UFP (unités formant plaque) (285).

Le vaccin est stocké et expédié congelé entre -80 et -60 °C. Stocké dans cette plage de température, il peut être utilisé jusqu'à la date de péremption (sous 3 ans). Le vaccin décongelé peut être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 14 jours, et jusqu'à 4 heures à température ambiante à l'abri de la lumière (285).

La préparation antigénique utilise un vecteur viral recombinant vivant atténué répliquatif basé sur le virus de la stomatite vésiculaire (rVSV) souche Indiana avec une délétion (Δ) de la glycoprotéine d'enveloppe (G) du VSV remplacée par la glycoprotéine de surface (GP) du virus Ebola Zaïre (ZEBOV) souche Kikwit 1995 (285) (Figure 58).

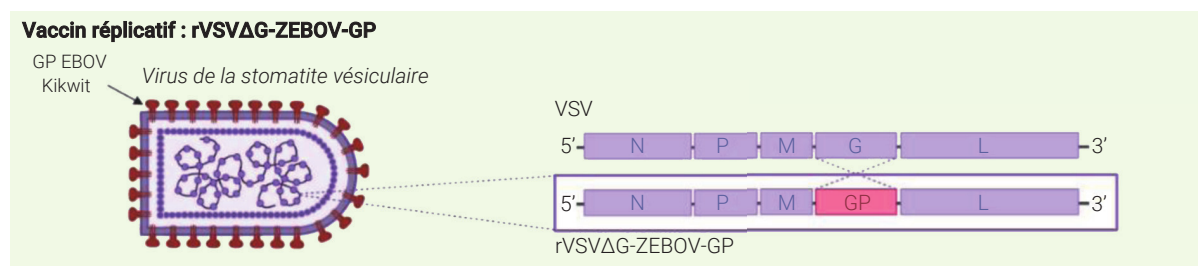


Figure 58 : Représentation schématique de rVSVΔG-ZEBOV-GP (286) (CC BY)

Les excipients comprennent une albumine sérique humaine recombinante produite sur culture de riz transgénique (traces de protéines de riz), utilisée comme stabilisant ; un tampon trométamol, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium, utilisés comme agents d'ajustement du pH ; de l'eau PPI (285).

b) Indication

Ervebo est indiqué pour l'immunisation active des adultes afin de les protéger contre la MVE causée par l'ebolavirus Zaïre uniquement (EBOV). Ce vaccin n'est pas indiqué chez les populations pédiatriques (de moins de 18 ans) (285).

Par ailleurs, le vaccin doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur. En l'espèce, le SAGE préconise une vaccination en anneau et uniquement lors de flambées épidémiques d'EBOV. L'administration prophylactique à des populations entières n'est pas considérée comme appropriée compte tenu du fait que les épidémies d'Ebola restent relativement rares et imprévisibles par nature, et en raison des quantités limitées de vaccins (287).

c) Posologie et mode d'administration

Les cas contacts doivent être vaccinés au plus vite après leur détection (279). La posologie d'Ervebo est de 1 ml (1 dose unique), administré par voie intramusculaire. Aucune donnée n'est disponible sur l'injection sous-cutanée ou intradermique. L'administration d'une dose de rappel n'est pas recommandée à ce jour (285).

d) Mécanisme d'action

rVSVΔG-ZEBOV-GP engendre une réponse immunitaire contre la glycoprotéine de surface (GP) d'EBOV. Celle-ci constitue l'antigène principal du vaccin et induit la synthèse d'anticorps neutralisants anti-EBOV ainsi que d'anticorps non neutralisants (288).

e) Immunogénicité et efficacité

L'immunité protectrice contre l'infection par EBOV et la MVE n'est pas élucidée complètement à ce jour et continue de faire l'objet d'explorations dans différents essais. Sur la base des données collectées chez l'humain, la réponse immunitaire semble être médiée à la fois par des réponses immunitaires humorales et cellulaires induites de façon robuste et durable à partir d'une dose de 20 millions de pfu (285).

Les données agrégées issues des essais cliniques indiquent que les titres d'Ac spécifiques anti-GP et d'Ac neutralisants anti-EBOV étaient mesurables dès le 14^e jour, avec un pic au 28^e jour. Une diminution légère à modérée des titres était ensuite observée à partir de 12 à 24 mois de suivi, mais ils persistaient à un niveau élevé jusqu'à 3 ans après la vaccination chez les adultes en bonne santé enrôlés en Europe, aux États-Unis, au Canada et dans des pays africains. Aucun corrélat de protection n'a pu être établi pour le moment, il n'est donc pas possible de relier les titres d'Ac à l'efficacité chez l'humain (288,289).

Parmi les études d'efficacité, nous retiendrons la seule étude pivot : le premier essai de phase III ouvert et randomisé en Guinée et Sierra Leone « Ebola ça suffit ! » (V920-010, OMS), qui a démontré une efficacité clinique de 100 % (IC95% [68,9-100,0], $p=0,0045$) dans le cadre d'une vaccination en anneau à la dose de 20 millions de pfu. Aucun cas de MVE ne survint 10 jours ou plus après la vaccination immédiate de cas contacts dans des *clusters* d'EBOV, contre 16 cas chez des contacts vaccinés après un délai de 21 jours (276).

Ces données d'efficacité élevées furent ensuite confirmées au cours de la flambée épidémique de 2018 en RDC et en Ouganda, lors de laquelle rVSVΔG-ZEBOV-GP fut utilisé dans le cadre de l'accès précoce recommandé par le SAGE. Dans ces conditions l'efficacité fut estimée à 97,5 % (IC95% [95,8-98,5]) (289).

D'un point de vue réglementaire, l'efficacité du vaccin a été établie sur la période ≥ 10 jours et ≤ 31 jours après la vaccination, mais compte tenu de l'incertitude sur la durée de protection, le maintien des mesures de contrôle reste indispensable, d'autant plus que certains cas contacts peuvent être déjà en période d'incubation au moment de la vaccination (285).

f) Profil de sécurité

MAPI

La sécurité d'Ervebo a été évaluée sur une population de 15 398 individus qui ont reçu le vaccin en Afrique, en Europe et en Amérique du Nord (288). Les données issues de 12 études de phases I à III menées par différents promoteurs permettent d'établir que le vaccin a un profil de sécurité acceptable chez des individus de 18 ans et plus en bonne santé.

Ce profil de sécurité est cohérent avec les données précliniques qui n'avaient identifié aucun risque particulier pour l'humain sur la base d'études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de reprotoxicité et de toxicité du développement.

La plupart des MAPI surviennent dans les 7 jours postvaccination, d'intensité légère à modérée elles sont de courte durée (moins d'une semaine). Les réactions anaphylactiques ont été rapportées très rarement (0,006 %). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées étaient douleur (70,3 %), gonflement (16,7 %)

et érythème (13,7 %). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes sont décrites dans le Tableau 3 ci-après (285).

Aucun cas de décès imputable au vaccin n'a été rapporté au cours des études. Les données utilisées pour l'évaluation de la sécurité d'Ervebo font ressortir seulement deux MAPI graves et imputables au vaccin (phase III). Un cas d'anaphylaxie et un cas de réaction fébrile. Aucune de ces deux réactions indésirables graves n'a été fatale (288).

Au sujet des événements indésirables d'intérêt particulier, des cas d'arthralgies d'intensité légère à modérée survenant dans les quelques jours postvaccination ont été rapportés chez 7 à 40 % des individus vaccinés dans un essai en aveugle contrôlé contre placebo. Des arthralgies sévères (c'est-à-dire qui limitaient les activités quotidiennes), ont été rapportées chez 3 % des participants du même essai. La majorité de ces MAPI articulaires se résolvaient en quelques jours à quelques semaines. Cependant, quelques participants ont signalé des symptômes articulaires prolongés, jusqu'à deux ans (290). La pathogenèse de ces manifestations semble liée à une réaction immunitaire aux antigènes d'EBOV, étant donné que les polyarthralgies sont fréquentes dans la MVE, mais que l'arthrite n'est pas décrite lors d'infections à VSV sauvage (291).

Tableau 3 : Profil de MAPI du vaccin Ervebo (285)

MedDRA – Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie Myalgie	Très fréquent
	Arthrite	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Gonflement au site d'injection	Très fréquent
	Frissons Hyperhidrose (sueurs)	Fréquent

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), Très rare ($< 1/10\,000$), Indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.

Les éruptions cutanées représentaient moins de 9 % des cas dans toutes les études en aveugle contrôlées contre placebo, hormis dans une étude de phase I/II en Suisse, où elles ont été rapportées chez 25 % (n=4) des individus ayant reçu d'Ervebo et chez 7,7 % (n=1) des individus ayant reçu le placebo (290).

Enfin, des cas de lymphopénies et de neutropénies transitoires survenant dans les 2 jours postvaccination ont été rapportés chez respectivement 85 et 43 % des individus vaccinés. Asymptomatiques, aucune infection associée n'a été rapportée (290).

Aucun des abandons dus à une MAPI ou à un décès n'a été considéré comme imputable au vaccin par les investigateurs (290).

Vaccinovigilance

Conformément à l'article 23 du règlement 726/2004/CE amendé (20), en tant que médicament contenant une nouvelle substance active, Ervebo doit faire l'objet d'une surveillance supplémentaire. À ce titre, sa notice mentionne un triangle noir (▼) afin d'avertir les utilisateurs de l'inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée. L'EMA a requis que les activités de pharmacovigilance se concentrent spécialement sur les sujets suivants, et que les résultats soient inclus dans le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) du produit (288) :

- Risque infectieux lié à des lympho/neutro/leucopénies transitoires ;
- Arthrite ;
- Sécurité et efficacité diminuée chez les immunodéprimés ;
- Hypersensibilité (y compris anaphylaxie) ;
- Changements de comportements dans l'application des mesures de contrôle et d'endiguement du virus Ebola ;
- Cas de prophylaxie postexposition (PPE).

Gestion des risques

Aucun risque important identifié n'est confirmé à ce jour. Néanmoins, l'excrétion virale du rVSV et sa transmission secondaire à des contacts proches, particulièrement s'ils sont immunodéprimés, constituent un risque important potentiel bien que cela n'ait encore jamais été documenté. Par nature, les expositions au cours de la grossesse, au

cours de l'allaitement, et chez les patients infectés par le VIH constituent des informations manquantes qui seront évaluées en vie réelle (288).

Le plan de gestion des risques d'Ervebo impose que des activités additionnelles de pharmacovigilance soient réalisées en plus des activités de routine. Elles consistent dans sa première version en l'étude des risques importants potentiels et informations manquantes par la mise en place de plusieurs essais cliniques dédiés (288).

g) Précautions d'emploi et contre-indications particulières

Le vecteur viral utilisé (VSV) est un pathogène connu du bétail, par conséquent, compte tenu de la nature génétiquement modifiée du rVSV dans ce vaccin, les individus vaccinés doivent par mesure de précaution tenter d'éviter d'exposer le bétail à leur sang et leurs fluides corporels pendant au moins 6 semaines après la vaccination, afin d'éviter le risque théorique de propagation du virus vaccinal.

Par ailleurs, compte tenu des données limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que chez les immunodéprimés, il est recommandé de ne pas administrer le vaccin dans ces populations, bien que les données précliniques et cliniques disponibles soient rassurantes (288).

Ervebo est contre-indiqué chez les individus qui présentent une hypersensibilité à l'un de ses composants, en particulier au riz (traces de protéines de riz) (285).

h) Autorisation

Le 11 novembre 2019, la Commission européenne accordait au vaccin Ervebo une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, à la suite d'une recommandation positive de l'EMA, en faisant le premier vaccin contre l'EBOV approuvé au monde (292). Le candidat avait obtenu l'éligibilité au système PRIME en juin 2016 (293).

Le 12 novembre 2019, l'OMS préqualifiait le vaccin, formant la préqualification la plus rapide de l'histoire (294).

Le 19 décembre 2019, la FDA approuvait la demande de BLA pour Ervebo aux États-Unis. L'Agence avait accordé à cette demande un permis d'évaluation prioritaire dédié aux maladies tropicales (*Tropical Disease Priority Review Voucher*, PRVs) qui a

permis une évaluation prioritaire (*Priority Review*) (295). Cela signifie que le processus de revue fut accéléré pour être finalisé sous 6 mois au lieu de 10 en temps normal. De plus, en juillet 2016, la FDA avait désigné le vaccin comme thérapie innovante (*Breakthrough Therapy designation*) ce qui participa également à l'accélération. En effet, ce processus est conçu pour accélérer le développement et l'évaluation des médicaments destinés à traiter une maladie grave, lorsque les preuves cliniques préliminaires indiquent que le médicament peut apporter une amélioration substantielle en comparaison aux traitements existants, sur un ou plusieurs critères cliniquement significatifs (296).

La collaboration sans précédent entre l'OMS, le Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF), les gouvernements africains par l'intermédiaire de leurs agences nationales de réglementation, avec le soutien de l'EMA et du fabricant, ont permis en février 2020 l'homologation d'Ervebo, dans les 90 jours qui ont suivi sa préqualification, en RDC, au Burundi, au Ghana et en Zambie. Cela représente une avancée majeure dans la préparation de la réponse aux flambées épidémiques d'EBOV dans le monde (297). L'AMM européenne a été convertie en format standard le 14 janvier 2021 ; une extension d'indication pour les enfants à partir d'un an obtenue en juillet 2023 (292). Le vaccin est également autorisé en Suisse depuis le 10 novembre 2021.

Tableau 4 : Carte d'identité d'Ervebo

Nom du vaccin	Ervebo, solution injectable
Nom de la substance active	Vaccin Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant)
Dosage et forme galénique	1 ml, solution pour injection intramusculaire
Indication	Immunisation active contre la MVE causée par le virus Ebola souche Zaïre des personnes âgées de 1 an et plus
Code ATC	J07BX02
Autorisations	Union européenne (et Islande, Liechtenstein, Norvège, Royaume-Uni) – 11.11.2019 (292) ; États-Unis – 19.12.2019 (295) ; Burundi, Ghana, République démocratique du Congo, Zambie – 14.02.2020 (297) (depuis, dans cinq autres pays africains : République centrafricaine, Rwanda, Sierra Leone, Soudan du Sud, Tanzanie) ; Suisse – 10.11.2021 (298) ; Canada (RTU) – 01.2020 (299)
Fabricant	Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD Vaccins)

2.3.3. Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (Zabdeno/Mvabea)

a) Présentation

Ad26.ZEBOV (Zabdeno)

Ad26.ZEBOV est produit sur cellules PER.C6. Le vaccin se présente sous la forme d'une solution incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente, conditionnée en flacons en verre unidoses stériles de 0,5 ml à capuchon rouge. Chaque dose contient au moins 56 milliards d'UFP (300).

Le vaccin est stocké congelé entre -85 et -55 °C. À cette température, il peut être utilisé jusqu'à la date de péremption (sous 4 ans). Zabdeno est transporté congelé entre -25 et -15 °C, il peut être stocké 20 mois dans ces conditions. Une fois décongelé, le vaccin peut être conservé entre 2 et 8 °C jusqu'à 8 mois. Une fois retiré du réfrigérateur pour l'administration, le vaccin doit être utilisé immédiatement (300).

La préparation antigénique utilise un vecteur viral recombinant vivant atténué basé sur un adénovirus humain type 26 (Ad26), inapte à la réplication, et codant la glycoprotéine de surface (GP) d'EBOV souche Mayinga (300) (Figure 59).

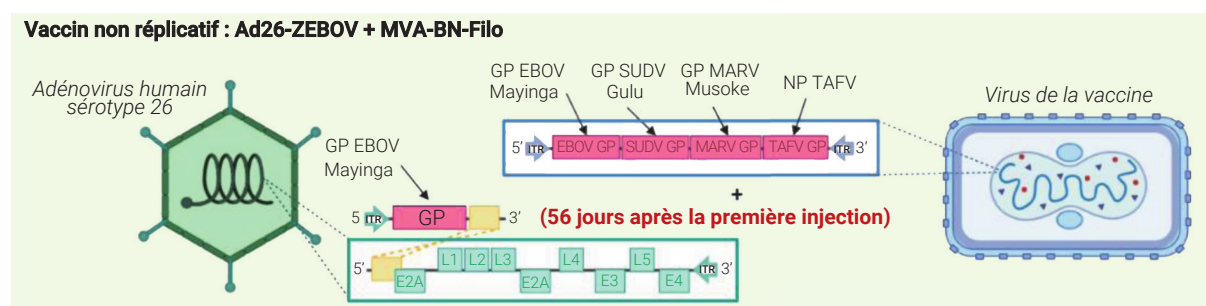


Figure 59 : Représentation schématique de Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (286) (CC BY)

Les excipients comprennent du saccharose et du chlorure de sodium utilisés comme agents de tonicité et cryoprotecteurs, ils améliorent la capacité de l'adénovirus à résister aux changements de température et le stabilisent lors des phases de congélation/décongélation ; de l'édétate disodique et de l'éthanol utilisés comme stabilisateurs, qui empêchent l'oxydation induite par les radicaux libres de l'adénovirus ; du polysorbate 80, tensioactif qui stabilise l'adénovirus en réduisant l'adhérence du virus aux surfaces et minimise les interactions lorsque le vaccin liquide entre en contact avec l'air ; de l'hydroxyde de sodium et du chlorhydrate d'histidine monohydraté utilisés comme agents d'ajustement du pH ; de l'eau PPI (300).

MVA-BN-Filo (Mvabea)

MVA-BN-Filo est produit sur cellules fibroblastes d'embryon de poulet. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension jaune pâle, limpide à laiteuse, conditionnée en flacons en verre unidoses stériles de 0,5 ml à capuchon jaune. Chaque dose contient au moins 70 millions d'UFP (301).

Le vaccin est stocké congelé entre -85 et -55 °C. Dans cette plage de température, il peut être utilisé jusqu'à la date de péremption (sous 4 ans). Le vaccin est transporté congelé entre -25 et -15 °C. À cette température, Mvabea peut être stocké 7 mois. Une fois décongelé, le vaccin peut être conservé entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 1 mois. Une fois retiré du réfrigérateur pour l'administration, le vaccin doit être utilisé immédiatement (301).

La préparation antigénique est multivalente, contre plusieurs filovirus. Elle utilise un vecteur viral recombinant vivant atténué basé sur la vaccine Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), modifié pour coder les glycoprotéines de surface (GP) de l'EBOV souche Mayinga et de SUDV souche Gulu, la nucléoprotéine (NP) de TAFV et la glycoprotéine de surface du *Marburgvirus* souche Musoke (301) (Figure 59).

Les excipients comprennent du chlorure de sodium utilisé comme agent de tonicité ; un tampon trométamol et de l'acide chlorhydrique utilisés comme agents d'ajustement du pH ; de l'eau PPI. Des traces de gentamicine, résidu issu du milieu de culture, sont également retrouvées (301).

b) Indication

Zabdeno et Mvabea sont indiqués dans le cadre d'un schéma vaccinal associant ces deux vaccins, pour l'immunisation active des individus à partir de l'âge d'un an, afin de les protéger contre la MVE causée par l'ebolavirus Zaïre uniquement (EBOV) (301).

Ces vaccins doivent être utilisés selon les recommandations officielles en vigueur. En l'espèce, compte tenu de l'approvisionnement limité en vaccins et du fait que l'on ne connaisse pas encore avec certitude la durée de la protection conférée, le SAGE de l'OMS ne recommande pas l'utilisation préventive généralisée des vaccins Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo en l'absence d'épidémie de MVE (287).

À la différence d'Ervebo, dont l'efficacité avérée et rapide d'une dose unique dans une stratégie en anneau rend sa recommandation possible lors de flambées épidémiques de MVE souche Zaïre, Zabdeno et Mvabea ne sont pas adaptés aux situations où une protection rapide est nécessaire du fait du schéma espacé à deux doses. C'est pourquoi Zabdeno et Mvabea sont recommandés à ce jour chez les individus qui présentent un risque certain, mais limité, de MVE souche Zaïre dans des régions épidémiques ; c'est-à-dire les soignants et les personnels en première ligne (287).

À noter cependant, si l'approvisionnement en vaccins contre le virus Ebola devait augmenter, des recommandations pour la vaccination prophylactique des personnes à risque dans les zones et les pays qui ont connu des épidémies de MVE due à la souche Zaïre pourraient être envisagées.

c) Posologie et mode d'administration

Le schéma primovaccinal par Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo nécessite l'administration par voie intramusculaire d'une dose de 0,5 ml de Ad26.ZEBOV (Zabdeno) (capuchon rouge) suivi d'une dose de 0,5 ml de MVA-BN-Filo (Mvabea) (capuchon jaune) au moins 8 semaines plus tard (300,301) (Figure 60).

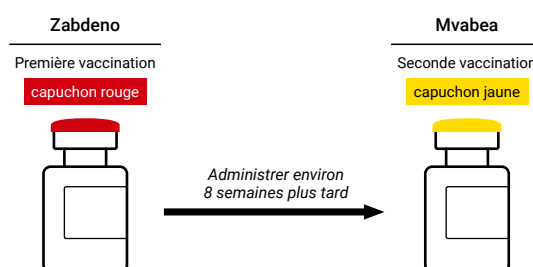


Figure 60 : Schéma vaccinal par Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (300)

Les individus à risque imminent d'exposition au virus Ebola et qui ont reçu un schéma de primo-vaccination complet depuis au moins 4 mois, peuvent prétendre à une dose de rappel de Zabdeno (300,301).

d) Mécanisme d'action

Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo engendrent une réponse immunitaire contre la GP d'EBOV. La GP codée par Zabdeno présente une homologie de 100 % avec celle codée par Mvabea. Cette glycoprotéine constitue l'antigène principal des deux vaccins et induit la synthèse d'Ac neutralisants anti-EBOV ainsi que d'Ac non neutralisants (302,303).

e) Immunogénicité et efficacité

L'immunité protectrice du schéma primovaccinal contre l'infection par EBOV et la MVE n'est pas élucidée complètement, et l'efficacité est inconnue à ce jour. L'évaluation s'est donc basée sur une approche d'*immunobridging*. C'est-à-dire qu'en l'absence de données d'efficacité, l'effet protecteur du vaccin a été déduit par l'extrapolation à un modèle humain, du lien entre l'immunogénicité et une variable d'intérêt dans un modèle animal approprié, en l'occurrence, immunogénicité et efficacité chez des primates non humains (challenge EBOV Kikwit, *Cynomolgus macaques*, *Macaca fascicularis*) (302,303).

Les cinq essais cliniques utilisés pour l'*immunobridging* étaient tous randomisés, en aveugle et contrôlés contre placebo, menés en Afrique, en Europe et aux États-Unis, chez des adultes, enfants et adolescents, ainsi que séropositifs au VIH-1.

La cinétique de la réponse des Ac spécifiques anti-GP induite par chaque vaccin apparaît similaire entre les primates non humains et les humains. Les concentrations d'AC étaient mesurables dès 14 jours après l'injection d'Ad26.ZEBOV et atteignaient leur maximum 14 à 21 jours après l'administration de MVA-BN-Filo. Une réponse a été mise en évidence chez l'humain jusqu'à 2 ans après la vaccination (limite de l'étude) ainsi qu'une forte réponse anamnétique après une dose de rappel avec Ad26.ZEBOV. Néanmoins, compte tenu de l'incertitude sur la durée de protection, le maintien des mesures de contrôle du virus Ebola reste indispensable (302,303).

Le schéma posologique a été déterminé dans plusieurs études de phase I, dans lesquelles différentes séquences et intervalles de doses ont été évalués ainsi que des doses plus élevées et plus faibles que celles retenues. Les études de phase II se sont concentrées sur différents intervalles. Au final, c'est la séquence Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo qui a été autorisée, en premier lieu car la cinétique de réponse des AC spécifiques anti-GP était plus rapide que dans la séquence inverse (302,303). Si un seul des vaccins est reçu, l'efficacité est réduite par rapport au schéma vaccinal à deux doses.

Par ailleurs, la séquence Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo aux doses vaccinales retenues avec un intervalle de 56 jours conduisait à une survie de 100 % lors d'une épreuve EBOV chez des primates non humains, autrement létale. Le raccourcissement des intervalles conduisait à des taux de survie plus faibles : 80 % à 6 semaines, variables à 4 semaines (302,303).

f) Profil de sécurité

MAPI

La détermination des profils de sécurité d'Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo s'est basée sur les données de onze études cliniques dans laquelle 2 777 adultes et 649 enfants ont reçu Ad26.ZEBOV et 2 376 adultes et 645 enfants ont reçu MVA-BN-Filo, ainsi que sur les MAPI graves des études en cours au 12 août 2019. L'évaluation de ces données a établi que les deux vaccins possèdent des profils de sécurité similaires et acceptables chez les individus de plus d'un an en bonne santé.

Ce profil de sécurité est cohérent avec les données précliniques qui n'avaient identifié aucun risque particulier pour l'humain sur la base d'études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de reprotoxicité et de toxicité du développement (302,303).

La plupart des MAPI surviennent dans les 7 jours postvaccination, d'intensité légère à modérée elles sont de courte durée (2 à 3 jours chez l'adulte pour les deux vaccins ; chez l'enfant/adolescent, 1 à 4 jours Zabdeno et 1 à 3 jours avec Mvabea). Les réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportées chez l'adulte étaient douleur (Ad26 : 47%, MVA : 45%), chaleur (Ad26 : 24%, MVA : 20%) et gonflement (Ad26 : 11%, MVA : 10%) ; douleur (Ad26 : 24%, MVA : 21%) chez l'enfant/adolescent. Les profils des deux vaccins chez les individus âgés de 1 à 17 ans étaient généralement comparables à ceux observés chez les adultes. Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes sont décrites respectivement dans le Tableau 5 et le Tableau 6 ci-après (300).

Aucun cas fatal n'a été rapporté avec l'un des deux vaccins, dans aucune des études cliniques réalisées ou en cours au moment de l'évaluation. Des MAPI graves cardiaques (myopéricardites avec Mvabea) et neuro-inflammatoires (un syndrome de Miller-Fisher et un cas de neuropathie à petites fibres [NPF] avec Zabdeno) ont été rapportées, celles-ci ont également été considérées comme événements indésirables d'intérêt particulier. Cela dit, dans les essais clôturés, hormis le cas de NPF rapporté en phase II, aucune MAPI grave n'a été imputée à l'un ou l'autre des vaccins. Dans les études en cours au moment de l'évaluation, un cas de prurit généralisé a été considéré comme lié à Mvabea (302,303).

Tableau 5 : Profil de MAPI chez l'adulte du vaccin Zabdeno (300)

MedDRA – Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse posturale	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie Myalgie	Très fréquent
	Frissons Fatigue Douleur au site d'injection Gonflement au site d'injection Sensation de chaleur au site d'injection	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Prurit au site d'injection	Fréquent
	Induration au site d'injection Érythème au site d'injection	Peu fréquent

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.

Aucune nouvelle MAPI n'a été rapportée chez les adultes qui ont reçu une dose de rappel de Zabdeno (population à risque imminent d'exposition à Ebola).

Tableau 6 : Profil de MAPI chez l'adulte du vaccin Mvabea (301)

MedDRA – Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie Myalgie	Très fréquent
	Fatigue Douleur au site d'injection Gonflement au site d'injection Sensation de chaleur au site d'injection	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Prurit au site d'injection	Fréquent
	Induration au site d'injection Érythème au site d'injection	Peu fréquent

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante.

À noter, les profils de MAPI systémiques et leurs fréquences sont légèrement différents chez les enfants jusqu'à 17 ans.

Aucune MAPI grave imputable à l'un ou l'autre des deux vaccins étudiés n'a été signalé chez les enfants et adolescents. Les MAPI graves chez les enfants concernaient principalement des infections, notamment des cas de paludisme, ce qui était attendu étant donné que les études incluaient des enfants originaires de régions où cette maladie est endémique (302,303).

Par ailleurs, aucun des abandons dus à une MAPI ou à un décès n'a été considéré par les investigateurs comme imputable à l'un ou l'autre des vaccins étudiés (302,303).

Vaccinovigilance

Conformément à l'article 23 du règlement 726/2004/CE amendé (20), en tant que médicaments approuvés dans des circonstances exceptionnelles et qui contiennent une nouvelle substance active, Zabdeno et Mvabea doivent faire l'objet d'une surveillance supplémentaire (▼).

Compte tenu de la mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles, afin d'assurer une surveillance adéquate de l'efficacité, l'EMA requiert du détenteur de l'AMM qu'il mène une étude non interventionnelle postautorisation, pour recueillir des données d'efficacité sur le terrain dans le contexte d'utilisation prévu du schéma vaccinal préventif hétérologue à deux doses (300,301).

Gestion des risques

En ce qui concerne les deux vaccins, aucun risque important identifié ou potentiel n'est confirmé à ce jour. Par nature, l'exposition au cours de la grossesse constitue une information manquante qui sera évaluée en vie réelle.

Aucun problème de sécurité qui nécessiterait un suivi par un plan de gestion des risques n'a été identifié à ce jour avec le schéma thérapeutique proposé (302,303).

g) Précautions d'emploi et contre-indications particulières

Zabdeno et Mvabea sont contre-indiqués chez les individus qui présentent une hypersensibilité à l'un de leurs composants, en particulier en ce qui concerne Mvabea aux protéines d'œuf ou de poulet et à la gentamicine, qui peuvent être présents à l'état de traces du fait des techniques de fabrication utilisées.

Les données limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que chez les immunodéprimés invitent à ne pas administrer le schéma vaccinal dans ces populations, bien que les données précliniques et cliniques disponibles soient rassurantes. Néanmoins, compte tenu de la gravité de la MVE, la vaccination ne devrait pas être évitée lorsqu'il existe un risque évident d'exposition au virus Ebola. Cette décision doit évidemment intégrer la balance bénéfice/risque propre à chaque individu exposé (300,301).

h) Autorisation

Le 6 juillet 2020, la Commission européenne accordait aux vaccins Zabdeno et Mvabea des autorisations de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, à la suite d'une recommandation positive du CHMP de l'EMA (292). Le 27 avril 2021, l'OMS préqualifiait chacun des deux vaccins (175).

Des discussions avec la FDA sont en cours pour définir l'ensemble des données requises pour le dépôt d'une demande d'autorisation aux États-Unis.

Tableau 7 : Carte d'identité de Zabdeno et Mvabea

Nom du vaccin	Zabdeno, solution injectable Mvabea, solution injectable
Nom de la substance active	Vaccin Ebola Zaïre (Ad26.ZEBOV-GP, recombinant) Vaccin Ebola Zaïre (MVA-BN-Filo, recombinant)
Dosage et forme galénique	0,5 ml, solution pour injection intramusculaire
Indication	Immunisation active contre la MVE causée par le virus Ebola souche Zaïre des personnes âgées de 1 an et plus
Code ATC	J07BX02
Autorisations	Union européenne (et Islande, Liechtenstein, Norvège) – 06.07.2020 (292)
Fabricant	Janssen-Cilag International NV

3. Stratégie vaccinale anti-Ebola et défis d'avenir

Les profils d'efficacité, d'immunogénicité et de sécurité obtenus lors des accès précoces à grande échelle lors de l'épidémie de MVE de 2018 à 2020 au Nord Kivu ont fortement contribué à l'autorisation finale de Ervebo et Zabdeno/Mvabea. Ces vaccins ont révolutionné l'arsenal anti-EBOV. Les données les plus récentes avec l'espèce Soudan (SUDV), lors d'une flambée épidémique en Ouganda en 2022 (la première depuis 2012), ont confirmé qu'il n'y avait pas de protection croisée avec les vaccins contre EBOV (304).

À noter, deux autres vaccins anti-EBOV sont également autorisés actuellement : Ad5-EBOV (BIT/CanSino) en Chine uniquement, avec une procédure en cours auprès de l'OMS pour obtenir une autorisation d'utilisation d'urgence ; GaMVEac-Combi (Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology) en Russie uniquement (250).

Bien que d'autres essais cliniques de candidats-vaccins soient toujours en cours, notamment contre d'autres souches qu'EBOV (Zaïre), aucun nouveau vaccin n'a encore été approuvé depuis la dixième épidémie de MVE en RDC. Le candidat ChAd3-EBO-Z (GSK/Okairios/NIAID), non répliatif au même titre que Zabdeno, en combinaison avec Mvabea n'a pas pu fournir de données d'efficacité au-delà de la phase II (305), et le développement semble interrompu (306).

3.1. Stratégie vaccinale

Bien qu'il soit possible de définir quelques principes généraux, il ne peut exister de stratégie vaccinale systématisée, simplement puisque l'épidémiologie et les vaccins varient d'un agent pathogène à un autre. La meilleure stratégie consiste en une approche adaptée à chaque infection, qui doit contrebalancer les bénéfices et les risques du vaccin afin d'en maximiser les impacts et d'en minimiser les difficultés et coûts d'utilisation.

Avec EBOV, la vaccination de masse généralisée n'est pas considérée comme un objectif réalisable ni réaliste. Non réalisable, car sur la base des données publiées, lors des premiers stades critiques des flambées épidémiques de MVE et lors des phases de superpropagations, il est admis que $R_0 \geq 4$. Dans ces conditions, 80 % de la population devrait être vaccinée pour établir une immunité collective, ce qui est inatteignable, que ce soit pour des raisons de disponibilité des vaccins, de logistique, de coût, ou d'un déficit de confiance dans la vaccination (307).

Non-réaliste, car la région endémique d'EBOV comprend une grande partie de l'Afrique occidentale et centrale, ce qui exposerait plus d'un demi-milliard d'individus à un risque potentiel pour un bénéfice limité hors période de flambée épidémique. C'est là tout le paradoxe d'Ebola : malgré une gravité clinique indéniable et un risque épidémique croissant, la MVE reste une maladie extrêmement rare, avec 38 épidémies distinctes et un total cumulé de moins de 35 000 cas depuis la découverte du virus en 1976 (246). Le risque individuel de MVE peut donc être globalement considéré comme faible et le rapport coût/bénéfice ne saurait justifier le déploiement de la vaccination en routine (308).

Par ailleurs, bien que le taux de mutation d'EBOV soit indéterminé à ce jour, les virus à ARN présentent naturellement des taux de mutations spontanées élevés (309). En contexte épidémique alors que la quantité de vaccins peut être limitée, avec des vaccins à doses multiples dont les schémas d'administration ne seraient pas respectés, le risque de développement de mutants doit être comparé au bénéfice d'une primo-vaccination plus étendue. Le choix de la stratégie dépend donc bien à la fois de l'agent pathogène, des paramètres démographiques locaux et des variables liées au vaccin utilisé, éléments qui diffèrent d'une flambée épidémique à l'autre.

3.2. Défis futurs

Au sujet de la disponibilité des vaccins, afin d'opposer une riposte immédiate, des stocks vaccinaux doivent être formés. Or, compte tenu des arguments développés jusqu'ici, en dehors de tout altruisme, le potentiel commercial pour les industriels n'est pas incitatif. C'est pour cette raison que le Groupe international de coordination (GIC) de l'approvisionnement en vaccin, qui regroupe des intérêts publics et privés avec le soutien financier du Gavi, a annoncé en janvier 2021 la création d'un stock mondial de vaccins anti-Ebola, qui comptera jusqu'à 500 000 doses (310).

Finalement, plusieurs inconnues demeurent avec les vaccins autorisés à ce jour : l'immunité conférée est-elle durable sur le long terme ; quelle est leur efficacité sur les souches d'ebolavirus pathogènes autres qu'EBOV ; quels sont les corrélats et seuils de protection spécifiques ; quelles sont leurs interactions éventuelles avec d'autres vaccins et thérapeutiques ? (311) Et bien sûr, comme avec tous les médicaments, les profils de sécurité dans les populations particulières doivent être complétés. Toutes ces preuves ne seront disponibles qu'avec le temps et l'utilisation en vie réelle (et donc la survenue de flambées épidémiques), sous réserve qu'aucune mutation du virus ne vienne modifier l'efficacité des vaccins.

4. Vaccinovigilance en contexte épidémique : maintenir la sécurité et contribuer à la préparation de la réponse

4.1. Maintenir la sécurité vaccinale

En situation épidémique, la sécurité vaccinale revêt une importance encore plus cruciale dans les efforts de santé publique que dans des circonstances normales. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour ne pas exposer les populations à un sur-risque médicamenteux alors qu'elles font déjà face à un risque accru de maladie.

Lors d'épidémies, l'utilisation massive de vaccins dans un court intervalle de temps réclame des systèmes de surveillance robustes, idéalement déjà bien installés. Ils seront renforcés si nécessaire par des dispositifs destinés à accélérer l'identification et la gestion des MAPI, en particulier rares et inattendues.

Cela peut d'abord passer par la mise en place d'outils de notification spécifiques et rapides : par exemple des lignes téléphoniques spéciales, des plateformes dédiées de notification en ligne ou des canaux de communication directs avec les autorités de santé. Ensuite, par la rationalisation des protocoles d'identification et d'analyse des potentiels signaux, notamment grâce à l'utilisation des nouvelles technologies (analyse de grandes quantités de données par des intelligences artificielles, surveillance des réseaux sociaux, applications mobiles de suivi des patients...). Les systèmes de surveillance active décrits plus tôt sont également susceptibles d'être d'un grand intérêt.

Tous ces dispositifs renforcés concourent à approcher un suivi en quasi-temps réel des survenues de MAPI. Par ailleurs, dans ces situations épidémiques, l'urgence de santé publique peut amener à une adaptation de la stratégie d'évaluation du bénéfice/risque : les risques potentiels liés aux vaccins, souvent bénins, doivent être mis en perspective avec les risques encourus par un individu malade, parfois vitaux.

En parallèle, le Comité consultatif sur la sécurité des vaccins (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, GACVS) peut intervenir lors de l'émergence de problèmes de sécurité vaccinale. Organe indépendant de l'OMS, composé d'experts de premier plan dans les domaines de l'immunologie, de l'épidémiologie, des maladies infectieuses, de la santé publique, de la vaccinovigilance... ce comité joue un rôle crucial lors d'épidémies par son examen des liens de causalité potentiels entre vaccins et MAPI, par la formulation

de recommandations d'utilisation vaccinale, ou encore par la prise de position lors de la survenue de problèmes de sécurité importants, notamment lorsque ceux-ci ont une ampleur internationale (312).

Enfin, à tout moment et à tout niveau lors de la gestion d'une crise, la collaboration étroite entre les différentes parties prenantes est essentielle. Cela inclut l'harmonisation des définitions de cas et le partage des données. Cette coopération est indispensable pour faciliter le déploiement et la coordination des mesures de gestion des risques, en particulier lorsque les régions épidémiques sont étendues.

4.2. Contribuer à la préparation de la réponse sanitaire

Face à la croissance alarmante de l'identification de nouveaux agents infectieux ces dernières décennies (313), les politiques et systèmes de réponse aux urgences de santé publique apparaissent, aujourd'hui encore, insuffisamment préparés aux défis à venir. Leur adaptation rapide est donc souhaitable, afin que les vaccins d'intérêt puissent être mis à disposition de façon accélérée, sans concession sur la sécurité. Nous identifions pour cela trois grands axes, qui croisent les activités de vaccinovigilance :

Développement et approbations accélérés : pour répondre au besoin urgent de contrôle d'une flambée épidémique, la mise à disposition rapide de candidats-vaccins apparaît comme une évidente nécessité. Cela suppose qu'il soit possible d'accélérer les processus de développement et d'approbation des vaccins. Il peut s'agir d'essais cliniques accélérés et de voies réglementaires simplifiées. Il est évidemment fondamental que cela soit encadré afin que les évaluations de sécurité, d'efficacité et de qualité conservent bien sûr leurs plus hautes exigences.

Disponibilité des vaccins : les flambées épidémiques augmentent naturellement la demande en vaccins disponibles, notamment lors de la mise en place de campagnes de vaccination de masse. Des systèmes de production et de distribution performants et adaptés aux territoires sont donc primordiaux au bon déroulé des essais cliniques et des programmes vaccinaux, qui font partie intégrante de la réponse sanitaire aux épidémies.

Confiance et communication : les situations d'épidémie sont souvent caractérisées par une exacerbation de l'inquiétude du public et par l'attention des médias. Il est donc essentiel d'instaurer et de maintenir la confiance du public dans les vaccins disponibles.

Une communication efficace sur les mesures de gestion des risques mises en place, la notification transparente des effets indésirables et la prise en compte des préoccupations liées aux vaccins sont obligatoires pour maintenir cette confiance, dont l'enjeu dépasse le cadre épidémique et peut retentir sur les programmes de vaccination habituels.

Alors qu'il a été largement décrit que les vaccins mis au point pour combattre la pandémie de COVID-19 avaient battu des records de vitesse pour obtenir leur AMM, il ne faut pas oublier que les vaccins anti-EBOV avaient ouvert la voie juste avant, notamment lors de la flambée épidémique de MVE de 2018 à 2020 en RDC.

Dans le cas de la MVE, le premier vaccin disponible (rVSVΔG-ZEBOV-GP) fut à l'origine conçu comme un vaccin de biodéfense par des chercheurs de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC/PHAC). À partir de l'automne 2014, un ensemble de partenaires publics et privés se mobilisa pour assurer le développement et l'évaluation du candidat-vaccin. La collaboration s'étendit ensuite mondialement à un large éventail d'organisations telles que des gouvernements (Canada, États-Unis, pays africains...); agences (ASPC, NIH, CDC, BARDA...); des institutions (OMS, Gavi); des universités (Genève en Suisse, Dalhousie au Canada); des ONG (Médecins sans frontières); et entreprises du secteur privé (NewLink Genetics, MSD, IDT Biologika) (314). Par la mutualisation efficace des expertises spécifiques de chacun de ces acteurs, le vaccin Ervebo put être autorisé en 2019, soit seulement 5 ans après le lancement du premier essai de phase I, ce qui représente la moitié du temps de mise à disposition tel que nous le connaissions jusqu'alors avec une méthodologie « classique » (Figure 61 A et 61 B).

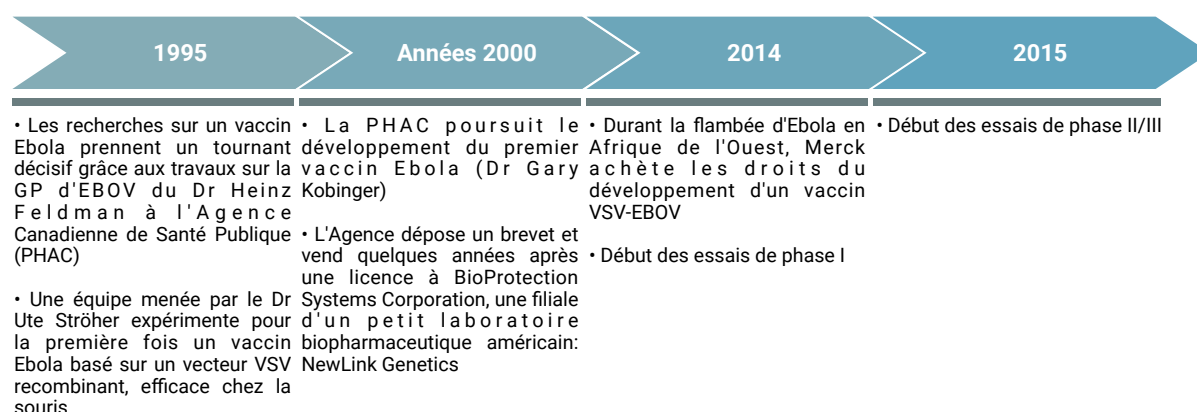


Figure 61 A : Chronologie du développement d'Ervebo (315,316)

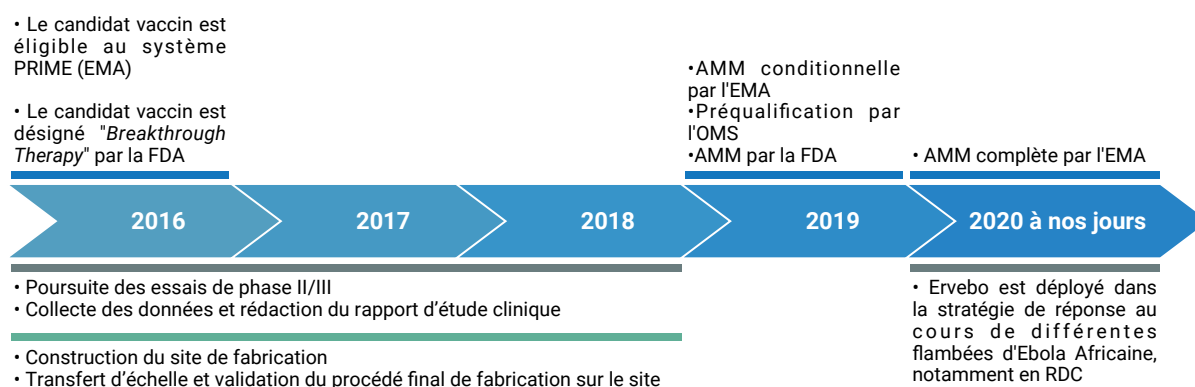


Figure 61 B : Chronologie du développement d'Ervebo (315,316)

Malgré le succès de la mise à disposition en ce qui concerne la rapidité, le parcours pour aboutir à un tel résultat fut loin d'être simple. Pour l'illustrer, nous allons reprendre les trois axes définis ci-dessus et les analyser à travers le prisme de l'accès précoce à rVSVΔG-ZEBOV-GP lors de la dixième épidémie de MVE en RDC. Cela permettra de dresser un panorama des évolutions souhaitables pour renforcer la sécurité vaccinale en contexte épidémique.

4.2.1. Accélération du développement clinique

Nous l'avons vu, le développement de vaccins est un processus long et coûteux, notamment en raison des taux d'échec élevés. Il suit généralement une séquence linéaire d'étapes, avec de multiples pauses pour l'analyse des données, les vérifications au cours de la fabrication et les évaluations réglementaires. En ce qui concerne le développement des vaccins destinés à la prévention des maladies infectieuses émergentes, dont la MVE, il comporte des enjeux spécifiques et complexes liés à la nature même de ces infections.

Une planification approfondie ainsi que la normalisation des protocoles d'essai et de collecte de données, par exemple par l'utilisation de terminologies standardisées telles que MedDRA, devraient être considérés comme des prérequis au lancement de la phase de développement clinique, d'autant plus lorsque plusieurs études sont menées de front. Mise en place précocement, idéalement avant le début d'une épidémie, cette stratégie optimise le temps dévolu à l'analyse des résultats et facilite leur comparaison.

Au-delà de la préparation, l'accélération du développement oblige au démarrage rapide des essais cliniques. Cela est rendu possible par exemple lorsque la plateforme vaccinale retenue est déjà bien établie chez l'humain et qu'il existe déjà des données

précliniques. Cela peut justifier l'initiation anticipée d'essais de phase I, des études pré-cliniques complémentaires pouvant être réalisées en parallèle si nécessaire (317). Enfin, le design de l'étude peut aussi être « compressé », en menant de front des phases qui sont en temps normal séquentielles (318).

Dans le cas de rVSVΔG-ZEBOV-GP, les données toxicologiques à doses répétées n'étaient pas disponibles lorsque le développement clinique débuta en 2014. Cela dit, la poursuite du programme fut permise par les résultats *ante mortem* chez des primates non humains, ainsi que par les données de sécurité existantes avec d'autres vecteurs viraux similaires (notamment un vaccin contre le VIH basé sur un vecteur VSV). Les études de toxicologie furent réalisées en parallèle (315).

La majorité des essais fut conçue et mise en œuvre en contexte épidémique, sans aucune harmonisation (par exemple, ouverts ou en aveugle, avec ou sans aide-mémoire, de durée variable, avec des rapports d'études qui employaient des versions différentes de MedDRA...). À l'échelle d'un programme de cette ampleur, cela conduisit à des lenteurs et difficultés lors de la collecte et la revue des données, en particulier de sécurité (315).

L'intégration des données de sécurité fut également limitée par les différences démographiques entre les sites d'études (Afrique, Europe et Amérique du Nord, seuls ou associés), le contexte épidémique et de tenue des essais (par exemple, épidémie active par rapport à absence d'épidémie, environnement communautaire ou milieu hospitalier) et enfin par les divergences dans les méthodes de collecte des données (par exemple, simples contacts téléphoniques contre visites en réel). De plus, la méthodologie même de collecte des MAPI et des paramètres cliniques associés variaient d'un essai à l'autre. Malgré tout, il fut possible d'intégrer les données sur les MAPI graves, du fait de systèmes de détection plus uniformes (315).

Pour finir, dans le domaine des maladies infectieuses émergentes, la réussite du développement clinique implique le déploiement de capacités d'investigation clinique et de vigilance sanitaire dans les régions à haut risque de survenue d'une épidémie, au plus proche des communautés impactées. Le maintien de ces capacités une fois les flambées épidémiques terminées est déterminant dans la préparation de la réponse aux futures urgences de santé publique. Dans les territoires les plus à risque, majoritairement situés dans des pays en développement (Figure 62), la formation d'intervenants de terrain est

aussi primordiale. Ces derniers jouent en effet un rôle majeur dans le partage d'une information fiable, clé dans l'acceptation vaccinale, alors que ces populations manquent d'éducation en santé.

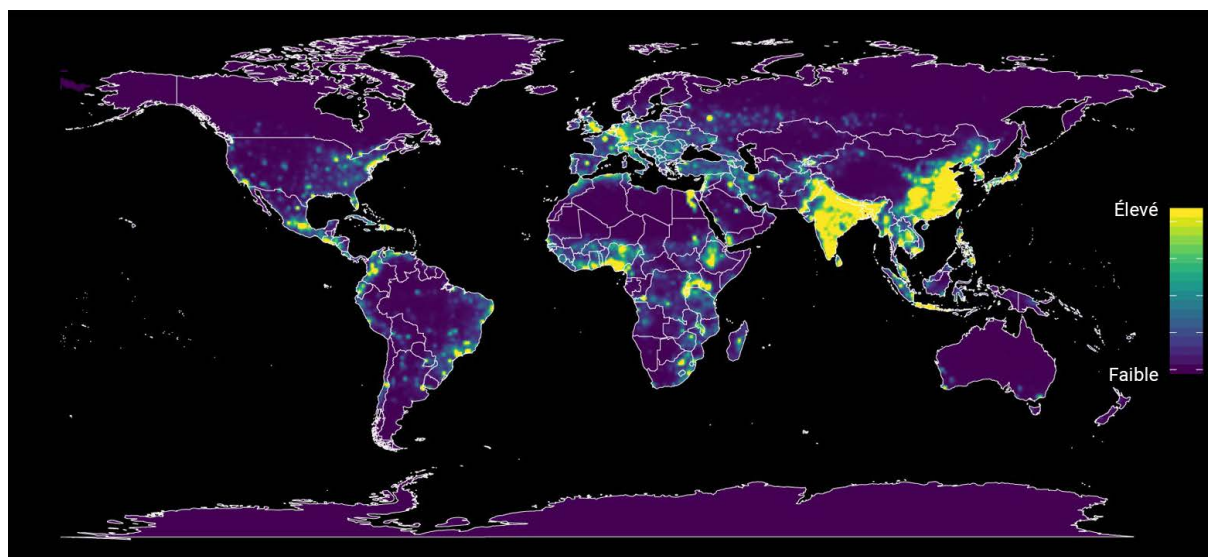


Figure 62 : Carte thermique de la distribution du risque relatif prédit des événements de maladies infectieuses émergentes zoonotiques dans le monde (risque estimé des lieux à risque après intégration du biais de déclaration, résultats du modèle pondérés par la population) (319) (CC BY)

4.2.2. Accélération de la production

En parallèle du développement clinique, la préparation de la production des lots de vaccins doit être initiée assez tôt dans un programme. De nombreux paramètres sont à intégrer : disponibilité/construction d'un site de production, autorisations, et bien sûr toutes les étapes déjà abordées et globalement incompressibles de transfert d'échelle, de fabrication et de contrôle. L'étendue des connaissances disponibles et la technicité de la plateforme vaccinale retenue impactent également les délais.

Avec rVSVΔG-ZEBOV-GP, bien que les données cliniques aient été disponibles dès 2017-2018, le vaccin ne put être approuvé avant que le site de production final n'ait été prêt, car les autorités réglementaires demandent que le processus de fabrication vaccinal soit validé sur le site de production final. Afin de gagner du temps, un site préexistant fut réaménagé et agrandi, ce qui permit de s'affranchir d'une nouvelle construction (314).

Un autre moyen d'accélérer la production consiste à retenir une formulation et des procédés déjà bien maîtrisés, plutôt que d'implémenter des techniques innovantes qui nécessiteraient des validations supplémentaires.

Dans le cas de rVSVΔG-ZEBOV-GP, pour la production du vaccin en vrac (*bulk*), un système de culture à flacons rotatifs, utilisé pour produire les premiers lots cliniques, fut conservé. Bien que plus manuel, il était bien caractérisé, et l'augmentation du nombre de flacons permit d'assurer une capacité adéquate pour l'accès précoce du candidat (315).

En ce qui concerne le produit pharmaceutique (vaccin final conditionné), c'est la formulation congelée, utilisée tout au long du développement clinique, qui fut retenue. Car bien que les formulations lyophilisées ou liquides facilitent, en principe, la gestion de la chaîne du froid, le développement d'une nouvelle formulation aurait nécessité de nouveaux essais précliniques et cliniques pour valider l'équivalence (315).

Ces optimisations, en ligne avec le processus de « qualité par la conception » théorisé dans l'ICH Q8, permirent de libérer des lots de rVSVΔG-ZEBOV-GP en un an, ce qui est un délai plutôt rapide en comparaison aux délais moyens déjà présentés (315).

Quoi qu'il en soit, l'équilibre est mince entre impératif d'urgence sanitaire et réalité industrielle, d'où l'importance d'une intégration précoce des enjeux de production, et la nécessité d'une meilleure adéquation entre exigences réglementaires et objectifs de santé publique. La durée et la puissance des flambées épidémiques constituent en plus des variables déconnectées du contexte industriel, qui peuvent interférer avec le temps de fabrication. Dans un sens, cela peut conduire à des doses en surstock, dans l'autre à des pénuries. L'étroite collaboration entre les parties prenantes, la disponibilité de sites de production au plus proche des foyers épidémiques, et la constitution de stocks de vaccins adaptés, participent à l'accélération de la mise à disposition des vaccins.

4.2.3. Communication et maintien de la confiance

La communication claire des objectifs des essais cliniques et leur alignement entre les différentes parties prenantes sont essentiels pour empêcher la survenue de blocages, qui finalement, pourraient freiner la soumission des dossiers d'AMM. Il en est de même pour l'information transmise au grand public, qui doit être transparente pour tous les enjeux des essais, y compris lorsque des problèmes de sécurité sont identifiés. En effet, une mauvaise compréhension ou des craintes pourraient nuire à leur bon déroulé et ainsi impacter la qualité des données.

Par ailleurs, dans l'exécution d'un programme de développement, de nombreuses considérations dépassent le cadre médico-pharmaceutique et peuvent donner une fausse impression de lenteur dans le déroulé des opérations. Le niveau des exigences relatives à la sécurité ou aux bonnes pratiques de fabrication des vaccins par exemple est souvent mal connu du grand public, qu'il s'agisse des patients mais aussi des professionnels. Une communication claire est là encore nécessaire pour assurer la réussite des campagnes vaccinales.

4.3. Nécessité d'une évolution réglementaire

L'aspect réglementaire dans l'accélération de la mise à disposition des vaccins destinés aux maladies infectieuses émergentes est sans doute le plus important, car il impacte toutes les étapes d'un programme et présente un fort potentiel d'évolution.

Les mises à disposition de vaccins lors de l'épidémie de MVE de 2018 à 2020 en RDC et plus récemment de la pandémie de COVID-19 ont montré que l'harmonisation des réglementations à l'échelle transnationale est nécessaire et essentielle pour que des candidats-vaccins efficaces et sûrs puissent être développés et approuvés rapidement en contexte d'urgence sanitaire.

4.3.1. Essais cliniques

En ce qui concerne les essais cliniques, dans le cas de la MVE et d'autres maladies infectieuses, comme évoqué précédemment, le nombre réduit de cas dans la population en l'absence d'épidémie et l'impossibilité presque complète de prévision des flambées épidémiques ralentissent fortement l'étude clinique des candidats-vaccins, avant tout car cela restreint la constitution de cohortes assez significatives pour être comparées à des groupes placebos.

En même temps, compte tenu de la gravité de la MVE et de certaines de ces maladies infectieuses émergentes potentiellement mortelles, l'administration de placebo à des populations à risque pose des questions éthiques sérieuses (320). C'est d'ailleurs pour cette raison que dans le cas d'Ebola, la conception de l'étude pivot d'Ervebo « Ebola ça suffit ! » n'incluait pas de groupe placebo, mais comparait au sein d'un même *cluster* un groupe vacciné immédiatement, à un groupe vacciné 21 jours plus tard (276).

Cette stratégie plus connue sous le nom d'essai randomisé contrôlé en grappe est assez récente dans la pratique. Pour « Ebola ça suffit ! », elle n'élimina pas totalement le problème éthique, puisque dans ce cas, le contrôle recevait le vaccin après le délai moyen d'incubation de la MVE. De plus, des critiques furent émises quant à des biais méthodologiques dans le suivi des vaccinés (temps de présence des équipes de suivi auprès des populations, impact de l'histoire naturelle de la maladie, possibilité de mise en place spontanée de mesures de prévention...), démentis par les investigateurs (321).

Quoi qu'il en soit, la conception d'essais avec ce type de méthodologie devrait suivre un cadre réglementaire spécifique, qui n'est pas en place à ce jour, hormis quelques recommandations. Le choix de ces essais ne peut être envisagé que dans des circonstances bien particulières, compte tenu des questions éthiques et légales (322).

Sur un autre plan, les spécificités locales des réglementations, notamment les variations suivant le type de plateforme vaccinale, doivent être prises en compte dans la planification des programmes, puisque des exigences spéciales peuvent impacter les délais de mise à disposition. Avec les vaccins recombinants par exemple, tels que rVSVΔG-ZEBOV-GP, l'US FDA requiert une évaluation des risques environnementaux avant le début des essais cliniques puis dans le dossier de soumission (21 CFR 25.15a), ce qui demande des tests additionnels, et donc allonge les délais.

4.3.2. Production et étiquetage (*labelling*)

Simplifier les démarches nécessaires à la construction ou l'adaptation des sites de fabrication, ainsi que normaliser les règles d'étiquetage et d'emballage peut générer des gains de temps et des économies. Une telle normalisation, grâce à la rationalisation logistique qu'elle entraîne, peut faciliter la distribution rapide de lots unifiés au niveau mondial. De plus, l'harmonisation accélère les procédures de mises à jour de l'étiquetage, ce qui peut être décisif lorsque celles-ci sont rendues nécessaires lors de l'identification de nouveaux risques.

4.3.3. Accès précoce et autorisation de mise sur le marché

Enfin, dans tout programme, une part conséquente du temps est consacrée à l'évaluation des données qui construisent les dossiers de soumission. Pour faciliter le développement et accélérer l'examen de ces dossiers, l'US FDA a mis en place depuis

1988 différents systèmes, aujourd'hui au nombre de quatre (« *Fast track* », « *Accelerated approval* », « *Priority review* », et « *Breakthrough therapy* ») (323). Chacun bénéficie de ses propres critères d'application et objectifs, mais ils concourent tous à l'accélération de la procédure de revue qui conduit à l'autorisation. En ce qui concerne Ervebo, comme nous l'avons déjà vu, l'US FDA accorda à la fois la revue prioritaire et le statut de thérapie innovante.

L'EMA s'est dotée plus tardivement de deux programmes similaires : l'évaluation accélérée et l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, initiées respectivement en 2005 et 2006. Plus récemment en 2016, l'Agence a lancé un nouveau système baptisé PRIME (*Priority Medicine scheme*). Ce programme se concentre sur les médicaments susceptibles d'offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements déjà disponibles, ou de bénéficier aux patients qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques. L'éligibilité d'un médicament à ce programme permet un soutien précoce, proactif et renforcé de l'EMA afin d'optimiser la génération de données robustes sur les bénéfices et les risques et de permettre une évaluation accélérée des demandes d'AMM (324). C'est à ce titre que l'EMA a supporté le développement accéléré d'Ervebo.

Les principales agences de réglementation dans le monde fournissent désormais des procédures semblables (325).

En ce qui concerne plus spécifiquement les médicaments destinés aux maladies infectieuses émergentes, dont les vaccins, l'EMA a développé un plan de lutte contre les menaces sanitaires (*Emerging health threats plan*), sur la base de son plan de lutte contre les pandémies publié en 2006. Ce plan s'applique aujourd'hui à diverses situations à risque pour la santé publique, grâce aux retours d'expérience acquis notamment lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009 ou de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest entre 2014 et 2016. Lors de la proclamation par l'OMS d'USPPI ou de pandémies, l'EMA peut ainsi désigner des candidats-médicaments pour un processus de révision en continu (*rolling review*). Un processus similaire est incorporé au dispositif « *Fast track* » pour l'US FDA (326).

Au niveau de l'EMA, la révision en continu permet au CHMP d'examiner les données d'efficacité et de sécurité au fur et à mesure qu'elles deviennent disponibles au cours du

développement, et avant que le dossier complet ne soit soumis. Ainsi, le CHMP peut rendre son avis final plus rapidement, là où sans cette procédure il analyse un dossier soumis après la compilation des données complètes. Que ce soit du côté de l'Agence ou de celui du laboratoire, la procédure de révision en continu nécessite beaucoup plus de ressources humaines et financières ; pour autant, elle constitue un réel atout sur le plan de la santé publique, qui pourrait l'amener à être élargie à d'autres médicaments dans le futur (324).

Par le passé, l'EMA a évalué des candidats-vaccins avec ce processus de révision en continu lors de la pandémie d'H1N1 en 2009 et plus récemment lors de la pandémie de COVID-19. En ce qui concerne le vaccin Ervebo, qui a bénéficié du système PRIME, et dont le dossier fut soumis par MSD début 2019, l'EMA commença à évaluer les données dans un processus de révision en continu dès mi-2016, lors de l'épidémie de 2014-2016 en Afrique de l'Ouest (288). Toutes ces démarches ont permis l'obtention très rapide de l'autorisation de mise sur le marché en comparaison à une révision standard.

Finalement, attendu que la probabilité d'une épidémie massive de MVE ait pu survenir avant l'autorisation d'Ervebo, l'OMS et MSF avaient pris l'initiative de mettre en œuvre des protocoles d'accès précoce dans les pays africains à risque, en étroite collaboration avec les gouvernements nationaux et les ministères de la Santé. Cela présenta un défi de taille pour le fabricant MSD, notamment en ce qui concerne la production, puisque les lots de vaccins expérimentaux ne sont pas destinés à être administrés à des populations si importantes, mais permit à plus de 300 000 personnes d'être vaccinées au cours de l'épidémie de MVE de 2018-2020 en RDC (315).

Tous ces éléments montrent clairement qu'il est essentiel d'harmoniser les règles réglementaires à l'échelle mondiale tout au long du processus de développement des médicaments, notamment des vaccins destinés aux maladies infectieuses émergentes. Ils mettent en lumière l'importance des partenariats entre les secteurs public et privé pour accélérer les programmes visant à répondre à des besoins médicaux non satisfaits, en particulier en période d'urgence de santé publique.

4.3.4. Leadership

Lorsque cela touche aux maladies infectieuses émergentes, l'harmonisation du cadre réglementaire ne pourra aboutir que si elle est soutenue par la communauté scientifique, les promoteurs, les fabricants et les autorités. Cela dit, il est également clair que pour que la coopération entre ces nombreuses parties prenantes soit constructive, une supervision transversale et indépendante est indispensable (314).

L'OMS est naturellement en mesure d'assurer ce rôle, du fait de son autorité normative en santé au sein des Nations unies, qui l'habilite, notamment en ce qui concerne les maladies infectieuses, à intervenir opérationnellement dans les situations d'urgences et d'épidémies. Cela se traduit entre autres par l'instauration d'USPPI, la préqualification de vaccins ou la détermination de stocks d'urgence... ainsi que par la participation à la montée en compétence des ANR, ce qui lui permet d'atteindre son objectif principal : le renforcement des systèmes de santé publique à travers le monde.

Conclusion

La pharmacovigilance est la science pharmacologique qui a pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention du risque de survenue d'effet indésirable qui résulte de l'utilisation des médicaments, que celui-ci soit potentiel ou avéré. L'objectif ultime est le maintien de rapports bénéfice/risque favorables en toute circonstance. Sa transformation captivante témoigne de l'importance croissante accordée à la protection de la santé publique et à la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Les origines de la pharmacovigilance se trouvent dans des tragédies sanitaires passées qui ont été les catalyseurs de la reconnaissance du besoin critique de surveiller et de signaler les effets secondaires des médicaments de manière systématique. Au fil des décennies, l'évolution des pratiques et des technologies a consolidé les dispositifs de collecte, d'analyse et de communication des données liées à la sécurité des médicaments. En parallèle, un cadre législatif et réglementaire de plus en plus exigeant s'est construit. Ces progrès ont considérablement renforcé la capacité à détecter rapidement les signaux de sécurité dans un environnement mondialisé, et à agir en conséquence pour minimiser les risques pour les utilisateurs, patients comme professionnels.

Le recentrage sur le patient, l'intégration de données de vie réelle et l'exploitation de mégabases de données, ou encore la transformation digitale qui va voir la montée en puissance des intelligences artificielles vont, entre autres, continuer à révolutionner les pratiques en pharmacovigilance dans un futur proche. Cependant, des défis persistent : les biais de déclaration des effets indésirables, biais de surveillance, qualité des données collectées... ; et de nouveaux enjeux apparaissent : liés par exemple au lancement de nouvelles classes médicamenteuses (biologiques, thérapies innovantes...), aux avancées médicales qui modifient les méthodes d'analyse, ou encore à l'essor des réseaux sociaux, qui créent de nouvelles opportunités de suivi des événements indésirables en temps réel, tout en générant des difficultés pour la validation et l'interprétation des informations.

La vaccinovigilance est la composante de la pharmacovigilance qui contribue à l'élaboration et au suivi des profils de sécurité, d'efficacité et qualité des vaccins. Il est communément admis que les vaccins sont des produits globalement sûrs, lorsqu'utilisés de manière conforme. Toutefois, comme tous médicaments, ils peuvent être à l'origine

de la survenue de manifestations indésirables, en l'occurrence postvaccinales (appelées MAPI). Celles-ci sont très rarement sérieuses, et dans la majorité des cas rapidement résolutes. L'identification, l'analyse et la compréhension de ces événements sont donc primordiales pour préciser les liens de causalité avec la vaccination. Cela permet ensuite de communiquer en transparence, ce qui participe au maintien de la confiance du grand public dans les programmes vaccinaux, et contribue finalement à leur efficacité. À ce titre, il s'agit d'un élément essentiel des stratégies de lutte contre les maladies infectieuses.

Les vaccins prophylactiques sont administrés dans une indication préventive chez des sujets généralement non malades, afin de réduire le risque théorique de survenue d'une maladie. Alors que les campagnes de vaccination peuvent être massives, la sécurité vaccinale ne peut être compromise, *a fortiori* lorsque des situations d'urgence épidémique éclatent, qui sont à même d'augmenter la pression sur les services de santé. L'étude des particularités liées à la vaccination anti-Ebola lors de la dixième épidémie de MVE en République Démocratique du Congo met en lumière les défis spécifiques auxquels les systèmes de vaccinovigilance peuvent être confrontés dans ces conditions. Elle souligne la nécessité de renforcer les infrastructures de vaccinovigilance à l'échelle mondiale et particulièrement dans les zones les plus à risque de survenue de maladies infectieuses émergentes, d'améliorer la formation de tous les professionnels de santé et de systématiser le recueil des manifestations postvaccinales indésirables potentielles.

En parallèle de tous ces efforts qui visent à améliorer la préparation des États à la réponse sanitaire, la coordination entre tous les acteurs internationaux et nationaux n'a jamais semblé si importante. Les systèmes de vigilance étant tous interconnectés, et face à l'accélération de l'émergence de nouveaux agents infectieux, la poursuite à l'échelle mondiale de l'harmonisation des recommandations en pharmacovigilance est essentielle, tout comme l'adaptation des réglementations, notamment en ce qui concerne la conduite des essais cliniques et l'accès au marché. Cela afin de créer un cadre qui autorisera la mise à disposition rapide de vaccins sûrs, efficaces et de qualité, à même de soutenir les stratégies de réponse aux crises épidémiques à venir.

Bibliographie

1. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Sangma MCh. Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(2):91-4.
2. Atella V, Mortari AP, Kopinska J, Belotti F, Lapi F, Cricelli C, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell* 2019;18:1-8.
3. OMS. Pharmacovigilance internationale: rôle de l'hôpital [En ligne]. Genève: OMS; 1969 p. 1-26. Rapport n° 425. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37994>
4. Hippocrate. Épidémies I. Dans: Œuvres complètes d'Hippocrate : traduction nouvelle avec le texte grec en regard, collationné sur les manuscrits et toutes les éditions, accompagnée d'une introduction de commentaires médicaux, de variantes et de notes philologiques, suivie d'une table générale des matières. Tome 2 / par É. Littré. [En ligne]. Paris: J.-B. Baillière; 1840. Disponible: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6267169v>
5. Byl S. Hippocrate et l'ambivalence. *RBPH* 2003;81(1):11-37.
6. Paracelsus T. Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte. Dans: Das Buch Paragranum / Septem Defensiones. [En ligne]. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft; 1965. Disponible: <http://www.zeno.org/nid/20009261362>
7. Lewin L. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel: Pharmakologisch-klinisches Handbuch. [En ligne]. Berlin: A. Hirschwald; 1899 [cité le 5 oct 2018]. Disponible: <https://archive.org/details/dienebenwirkunge00lewiuoft>
8. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet* 1998;351:1200-1.
9. Janicki J. Le drame de la thalidomide: un médicament sans frontières, 1956-2009. Paris: L'Harmattan; 2009. (Acteurs de la science).
10. Théolleyre J-M. Le pharmacien Cazenave, fabricant de la « poudre Baumol » va répondre de la mort de 69 bébés. *Le Monde* [En ligne]. 21 oct 1959 [cité le 5 oct 2018]. Disponible: https://www.lemonde.fr/archives/article/1959/10/21/le-pharmacien-cazenave-fabricant-de-la-poudre-baumol-va-repondre-de-la-mort-de-69-bebes_2148908_1819218.html
11. Poirot-Delpech B. L'inventeur du produit ne contrôlait pas les livraisons de ses fournisseurs, les médecins-experts sont d'accord sur les méfaits de la drogue. *Le Monde* [En ligne]. 30 oct 1957 [cité le 5 oct 2018]. Disponible: https://www.lemonde.fr/archives/article/1957/10/30/l-inventeur-du-produit-ne-controlait-pas-les-livraisons-de-ses-fournisseurs-les-medecins-experts-sont-d-accord-sur-les-mefaits-de-la-drogue_3134417_1819218.html
12. Finney DJ. The design and logic of a monitor of drug use. *Journal of Chronic Diseases* 1965;18(1):77-98.
13. US FDA. [En ligne]. 31 janv 2018. History of FDA's Internal Organization [cité le 10 nov 2018]. Disponible: <https://www.fda.gov/about-fda/history-fdas-fight-consumer-protection-and-public-health/history-fdas-internal-organization>
14. Singla RK. Missed Opportunities: The Vaccine Act of 1813 (1998 Third Year Paper). Harvard Law School; 1998 [cité le 10 nov 2018]. Disponible: <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:10015266>
15. Kaeding M, Schmälter J, Klika C. Pharmacovigilance in the European Union. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2017.

16. MHRA. [En ligne]. Milestone 1 million Yellow Card report for suspected side effects in #MedSafetyWeek [cité le 9 nov 2020]. Disponible: <https://www.gov.uk/government/news/milestone-1-million-yellow-card-report-for-suspected-side-effects-in-medsafetyweek>
17. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies* 2016;71(2):171-8.
18. Conseil des Communautés européennes. Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments (Art. 29 bis). [En ligne]. JOCE, L 214 24 août 1993 p. 22-30.
19. Conseil des Communautés européennes. Règlement 2309/93/CEE du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. [En ligne]. JOCE, L 214/1 24 août 1993 p. 1-21.
20. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Règlement 726/2004/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments. [En ligne]. JOUE 30 avr 2004 p. 1-56.
21. Commission européenne. Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (Art. 1). [En ligne]. JOCE, L 139 10 juin 2000 p. 28-30.
22. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [En ligne]. JOCE 28 nov 2001 p. 67-128.
23. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [En ligne]. JOCE 1 mai 2001 p. 34-44.
24. OMS. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2002.
25. CIOMS, directeur. Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. Genève: OMS; 1998. (Report of CIOMS Working Group IV).
26. CIOMS. [En ligne]. Our History [cité le 11 nov 2018]. Disponible: <https://cioms.ch/history/>
27. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Règlement 1235/2010/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement 726/2004/CE établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement 1394/2007/CE concernant les médicaments de thérapie innovante. [En ligne]. JOUE 31 déc 2010 p. 1-16.
28. United States Congress. Drug Quality and Security Act. Public Law 113-54, [H.R. 3204].
29. ICH. Overview of ICH. [En ligne]. 2020 [cité le 17 oct 2020].

30. Article L5111-1. Code de la santé publique.
31. United States Congress. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. [21 U.S.C 321].
32. Articles R5121-150 à R5121-152. Code de la santé publique. Sect. 13.
33. ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. [En ligne]. févr 2018.
34. Article L5121-1. Code de la santé publique.
35. ANSM. [En ligne]. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [cité le 10 nov 2018]. Disponible: <https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance>
36. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I. Sect. Annex I - Definitions (Rev 4), EMA/876333/2011 Rev 4* 13 oct 2017.
37. Article L5121-25. Code de la santé publique.
38. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. JORF 30 déc 2011 p. 1-170.
39. Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde: De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant: quel parcours! (3). Med Sci (Paris) 2019;35:37-9.
40. Troude-Chastenot P. Santé publique et démocratie : l'affaire du Médiateur. Études Paris: S.E.R.; 2011;415(9):185-96.
41. ANSM. [En ligne]. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [cité le 2 juin 2019]. Disponible: <https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/>
42. Article R1413-61-1. Code de la santé publique.
43. ANSM. [En ligne]. Rôle des différents acteurs [cité le 2 juin 2020]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
44. ANSM. [En ligne]. Comités scientifiques permanents [cité le 2 juin 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/(offset)/0)
45. EMA. [En ligne]. 17 sept 2018. European Medicines Agency - What we do? [cité le 1 févr 2019]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
46. EMA. Committee for Medicinal Product for Human Use. [En ligne]. EMEA/45110/2007 23 mars 2020 p. 1-15.
47. EMA. [En ligne]. août 2016. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) [cité le 1 févr 2019]. Disponible: <https://www.hma.eu/cmdh.html>
48. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. [En ligne]. EMA/PRAC/567515/2012 Rev.2 14 avr 2020 p. 1-14.
49. EMA. EudraVigilance Operational Plan - Milestones 2018 to 2020. Amsterdam: EMA; 8 juin 2018 p. 1-22. Rapport n° EMA/100194/2018.
50. Waller PC, Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. Pharmacoepidem Drug Safe 2003;12(1):17-29.
51. UMC. Being a member of the WHO Programme for International Drug Monitoring. [En ligne]. 2014.

52. EMA. [En ligne]. 17 sept 2018. EudraVigilance [cité le 2 nov 2020]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
53. EMA. Detailed guide regarding the EudraVigilance data management activities by the European Medicines Agency. 10 janv 2020 p. 1-19. Rapport n° EMA/533039/2019.
54. EMA. European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use. [En ligne]. EMA/759287/2009 Revision 4* 23 août 2019 p. 75.
55. UMC. Making medicines safer, Uppsala Monitoring Centre - 40 years of pioneering pharmacovigilance. Uppsala: UMC; 2018.
56. UMC. [En ligne]. WHO Programme for International Drug Monitoring [cité le 10 juill 2019]. Disponible: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/>
57. UMC. [En ligne]. VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [cité le 10 juill 2019]. Disponible: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
58. UMC. [En ligne]. VigiBase [cité le 11 janv 2020]. Disponible: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/know-more-about-vigibase/>
59. UMC. Sharing pharmacovigilance data in the WHO Programme for International Drug Monitoring - Reporting Fact Sheet. [En ligne].
60. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. *Drug Saf* 2014;37(1):65-77.
61. Caster O, Sandberg L, Bergvall T, Watson S, Norén GN. vigiRank for statistical signal detection in pharmacovigilance: First results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(8):1006-10.
62. Venulet J. La pharmacovigilance dans le monde. *La Revue de Médecine Interne* 1986;7:52-6.
63. BCDSP. [En ligne]. Boston Collaborative Drug Surveillance Program [cité le 11 janv 2020]. Disponible: <http://www.bcdsp.org/>
64. DSRU. [En ligne]. Drug Safety Research Unit [cité le 11 janv 2020]. Disponible: <https://www.dsru.org/about-us/>
65. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, directeurs. Plotkin's vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements - United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12):241-3.
67. Maurice JM, Davey S. State of the world's vaccines and immunization. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2009.
68. OMS. [En ligne]. Vaccination [cité le 12 nov 2019]. Disponible: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
69. OMS. Les bases de la sécurité des vaccins [En ligne]. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2016 [cité le 12 nov 2019]. Disponible: http://fr.vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/vsb-manual.zip
70. Floret D. Les résistances à la vaccination. *Med Sci (Paris)* 2010;26(12):1087-94.
71. Boylston A. The origins of inoculation. *J R Soc Med* 2012;105(7):309-13.

72. Noto R. Ce qu'il faut savoir sur les principales épidémies et pandémies. *Médecine de catastrophe, Urgences collectives* 2020;4(3):269-77.
73. Vesikari T, Van Damme P, directeurs. *Pediatric Vaccines and Vaccinations: A European Textbook*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
74. Genetically engineered hepatitis B vaccine now available. *CMAJ* [En ligne]. 1987 [cité le 12 nov 2020];137(4):301. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1494025/>
75. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health* 2014;108(7):305-16.
76. Inserm. [En ligne]. 1 août 2015. Vaccins et vaccinations [cité le 12 nov 2019]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
77. Delves PJ. Manuel Merck [En ligne]. avr 2020. Revue générale du système immunitaire [cité le 19 déc 2020]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-immunitaire?query=Pr%C3%A9sentation%20du%20syst%C3%A8me%20immunitaire>
78. Béné MC, André C, Lebranchu Y, Chevailler A, Hoarau C, Garraud O. Notion d'antigène et d'immunorécepteurs. [En ligne]. UNF3S; 2015.
79. Chatenoud L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? *Med Sci (Paris)* 2002;18(12):1183-4.
80. MSSS. [En ligne]. 30 avr 2018. Fonctionnement du système immunitaire [cité le 13 nov 2020]. Disponible: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
81. OMS. Manuel mondial pour la surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2015.
82. Falgarone G, Wachsmann D. L'immunité innée : des mécanismes de défense ancestraux aux maladies inflammatoires. Dans: *Immunopathologie pour le praticien*. [En ligne]. Club Rhumatismes et Inflammations éd. Paris; 2007. Disponible: <http://www.cri-net.com/formation-et-congres/documents-formation/immunopathologie-pour-le-praticien>
83. Espinosa É, Chillet P. *Immunologie*. Paris: Ellipses; 2010.
84. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2016.
85. Mayer G, Hudrisier D. *Microbiologie et Immunologie Online* [En ligne]. 25 oct 2012. Immunité innée [cité le 19 déc 2020]. Disponible: <https://www.microbiology-book.org/French-immuno/immchapter1.htm>
86. Miloudi M. Le système du complément. [En ligne]. 2015.
87. Daugan M, Noe R, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Roumenina LT. Le système du complément - Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. *Med Sci (Paris)* 2017;33(10):871-7.
88. Male DK, directeur. *Immunology*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2013.
89. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018;14(2):49.
90. Davoust-Nataf N. ENS Lyon [En ligne]. 15 mars 2018. Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) [cité le 12 janv 2021]. Disponible: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunit%C3%A9-et-vaccination/thematiques/immunit%C3%A9-inn%C3%A9e-barri%C3%A8res-naturelles-et->

reaction-inflammatoire/declenchement-de-la-reponse-inflammatoire-role-des-re-
cepteurs-de-l2019immunité-innée

91. Bio|Render. Figure créée avec Bio|Render.
92. Honjō T, Reth M, Radbruch A, Alt FW. Molecular biology of B cells. 2nd ed. London: Academic Press; 2015.
93. Amanna IJ, Slifka MK. Contributions of humoral and cellular immunity to vaccine-induced protection in humans. *Virology* 2011;411(2):206-15.
94. Lefranc M-P, Lefranc G. Génétique Moléculaire des Immunoglobulines. Dans: IMGT Education. IMGT, the international ImMunoGeneTics information system®. [En ligne]. Montpellier, France. 2002 [cité le 10 juin 2021]. Disponible: <http://www.imgt.org/>
95. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 2016;148(1):13-21.
96. van Seventer JM, Hochberg NS. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. *International Encyclopedia of Public Health* 2017;22-39.
97. Institut Pasteur. [En ligne]. 17 juin 2020. Qu'est-ce que l'immunité collective ? [cité le 13 nov 2020]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/en/qu-est-ce-que-immunite-collective-french>
98. U.S. Department of Health & Human Services. [En ligne]. Vaccines Protect Your Community [cité le 13 nov 2020]. Disponible: <https://www.vaccines.gov/basics/work/protection>
99. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 1993;2(1):23-41.
100. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number (R0). *Emerg Infect Dis* 2019;25(1):1-4.
101. Li J, Blakeley D, Smith RJ. The Failure of R0. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2011;2011:1-17.
102. Tariq A, Roosa K, Mizumoto K, Chowell G. Assessing reporting delays and the effective reproduction number: The Ebola epidemic in DRC, May 2018–January 2019. *Epidemics* 2019;26:128-33.
103. Dhillon RS, Srikrishna D, Chowell G. Getting to zero in the DR Congo Ebola outbreak. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):395-7.
104. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Moghadas SM. Characterizing the reproduction number of epidemics with early subexponential growth dynamics. *J R Soc Interface* 2016;13(123):20160659.
105. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):480.
106. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford ; New York: Oxford University Press; 1991. (Oxford science publications).
107. Gao D, Lou Y, He D, Porco TC, Kuang Y, Chowell G, et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. *Sci Rep* 2016;6(1):28070.
108. Billah MdA, Miah MdM, Khan MdN, Flacco ME, directeur. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS ONE* 2020;15(11):e0242128.

109. Gani R, Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature* 2001;414(6865):748-51.
110. Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics. *Am J Epidemiol Oxford Academic*; 2013;178(9):1505-12.
111. Wakim LM, Bevan MJ. From the thymus to longevity in the periphery. *Current Opinion in Immunology* 2010;22(3):274-8.
112. Collège National de Pharmacologie Médicale. Essais cliniques chez l'homme [En ligne]. Vaccins : les points essentiels [cité le 9 févr 2020]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels>
113. MSSS. [En ligne]. 30 avr 2018. Immunogénicité des vaccins [cité le 13 nov 2020]. Disponible: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/immunogenecite-des-vaccins/>
114. Groupe d'Études en Préventologie. Liste des vaccins [En ligne]. MesVaccins.net [cité le 9 juill 2021]. Disponible: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines>
115. Lelièvre J-D. Les vaccins de demain. *Revue Francophone Des Laboratoires Elsevier*; 2019;2019(512):52.
116. CDC. [En ligne]. Vaccine Glossary of Terms [cité le 13 nov 2019]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vaccines/terms/glossary.html>
117. CNRTL. Définition de vaccin. Dans: *Lexicographie* [En ligne].
118. Gaudelus J. *Vaccinologie*. Rueil-Malmaison: Doin; 2008.
119. MSSS. [En ligne]. 18 nov 2019. Composants des vaccins [cité le 17 nov 2020]. Disponible: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/composants-des-vaccins/>
120. Ajjan N, Guérin N, Denis F, Rey M. *La vaccination manuel pratique de tous les vaccins*. Paris: Elsevier Masson; 2009.
121. Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines—current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995;13(14):1263-76.
122. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel)* 2015;3(2):320-43.
123. ANSM. [En ligne]. Les adjuvants [cité le 14 nov 2020]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/Les-adjuvants/>
124. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2012;196(6):1177-81.
125. Académie nationale de Pharmacie. Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 [En ligne]. Académie nationale de Pharmacie; 14 mars 2016 [cité le 17 nov 2020]. Disponible: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf
126. Flaherty DK. *Immunology for pharmacy*. St. Louis, MO: Elsevier; 2012.
127. CDC. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, directeurs. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C.: U.S. Dept. of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
128. Infovac. [En ligne]. Développement d'un vaccin [cité le 19 nov 2020]. Disponible: <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
129. Vartak A, Suchek SJ. Recent Advances in Subunit Vaccine Carriers. *Vaccines (Basel)* 2016;4(2):12.

130. Cohen J, Powderly WG, Opal SM, directeurs. Infectious Diseases. Fourth Edition. London: Elsevier Health Sciences; 2017.
131. Gerritzen MJH, Salverda MLM, Martens DE, Wijffels RH, Stork M. Spontaneously released *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicles as vaccine platform: production and purification. *Vaccine* 2019;37(47):6978-86.
132. Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology* 2021;19:59.
133. Landry N, Ward BJ, Trépanier S, Montomoli E, Dargis M, Lapini G, et al. Preclinical and Clinical Development of Plant-Made Virus-Like Particle Vaccine against Avian H5N1 Influenza. *PLOS ONE Public Library of Science*; 2010;5(12):e15559.
134. Foged C, Rades T, Perrie Y, Hook S. Subunit vaccine delivery. New York: Springer; 2015. (Advances in delivery science and technology).
135. OMS. [En ligne]. 25 juin 2021. COVID-19 vaccine tracker and landscape [cité le 29 juin 2021]. Disponible: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
136. Plotkin SA. Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* Taylor & Francis; 2017;13(12):2755-62.
137. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater* 2020;19(8):810-2.
138. Detmer A, Glenting J. Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. *Microb Cell Fact* 2006;5:23.
139. Fanfano S. ENS Lyon [En ligne]. 1 oct 2015. Vaccins vivants recombinants [cité le 3 juill 2021]. Disponible: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccinsvivantsrecombinants>
140. Leclerc C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. *Med Sci (Paris)* 2007;23(4):386-90.
141. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2014;2(3):624-41.
142. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Current Opinion in Immunology* 2016;41:47-54.
143. da Silva AJ, Zangirolami TC, Novo-Mansur MTM, Giordano R de C, Martins EAL. Live bacterial vaccine vectors: An overview. *Braz J Microbiol* [En ligne]. 2015 [cité le 3 juill 2021];45(4):1117-29. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323283/>
144. OMS. Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA. Genève: OMS; 2007 p. 25. (WHO Technical Report Series). Rapport n° 941.
145. Dory D, Jestin A. Vaccins à ADN et à ARN: des technologies également utilisées en vaccinologie vétérinaire. *BAVF* 2021;174.
146. Hobernik D, Bros M. DNA Vaccines—How Far From Clinical Use? *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3605.
147. Yurina V. Live bacterial vectors—A Promising DNA vaccine delivery system. *Medical Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2018;6(2).

148. Ingolotti M, Kawalekar O, Shedlock DJ, Muthumani K, Weiner DB. DNA vaccines for targeting bacterial infections. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(7):747-63.
149. Li L, Saade F, Petrovsky N. The future of human DNA vaccines. *Journal of biotechnology NIH Public Access*; 2012;162(2-3):171.
150. Rinaldi M, Fioretti D, Iurescia S, Springer Science+Business Media, directeurs. DNA vaccines: methods and protocols. Third Edition. New York: Humana Press; 2014. (Methods in molecular biology).
151. Martin JE, Sullivan NJ, Enama ME, Gordon IJ, Roederer M, Koup RA, et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(11):1267-77.
152. Charles Ophardt. LibreTexts [En ligne]. 18 août 2019. Types of RNA [cité le 27 oct 2022]. Disponible: <https://chem.libretexts.org/@go/page/165336>
153. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(4):261-79.
154. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol* 2018;9.
155. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology* 2019;10:594.
156. Aberle JH, Aberle SW, Kofler RM, Mandl CW. Humoral and Cellular Immune Response to RNA Immunization with Flavivirus Replicons Derived from Tick-Borne Encephalitis Virus. *J Virol* 2005;79(24):15107-13.
157. Kramps T, Elbers K, directeurs. RNA vaccines: methods and protocols. New York: Humana Press; 2017. (Methods in molecular biology).
158. Freitas-Silva R, Brelaz-de-Castro MC, Pereira VR. Dendritic Cell-Based Approaches in the Fight Against Diseases. *Frontiers in Immunology Frontiers Media SA*; 2014;5.
159. Marte B. A dendritic cell cancer vaccine. *Nature* 2020;Nature Milestones in Vaccines(17).
160. Martinelli DD. In silico vaccine design: A tutorial in immunoinformatics. *Healthcare Analytics* 2022;2:100044.
161. Plitnick LM. Global Regulatory Guidelines for Vaccines. Dans: Herzyk DJ, directeur. Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics. San Diego (CA): Academic Press, Inc.; 2013.
162. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med* 2016;62(1):4-11.
163. Liston A, Carr EJ, Linterman MA. Shaping Variation in the Human Immune System. *Trends in Immunology* 2016;37(10):637-46.
164. OMS. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines [En ligne]. Genève: OMS; nov 2003. (WHO Technical Report Series). Rapport n° 927. Disponible: https://www.who.int/biologicals/publications/nonclinical_evaluation_vaccines_nov_2003.pdf
165. EMEA. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95 juin 1998 p. 7.
166. Verdier F, Barrow PC, Burge J. Reproductive toxicity testing of vaccines. *Toxicology* 2003;185(3):213-9.
167. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol Frontiers*; 2018;9.

168. Raj Y, Kumar S, Haikerwal A, Goel MM, Bhatt ML, Saxena SK. Current Advances in Zika Virus Transmission: Urgency for Effective Therapeutics and Prevention. *American Journal of Infectious Diseases* 2017;13(2):13-20.
169. Collège National de Pharmacologie Médicale. Essais cliniques chez l'homme [En ligne]. Essais cliniques chez l'Homme [cité le 9 févr 2020]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/28-essais-cliniques-chez-l-homme>
170. Farrington CP, Miller E. Vaccine Trials. *MB* 2001;17(1):43-58.
171. Hudgens MG, Gilbert PB, Self SG. Endpoints in vaccine trials. *Stat Methods Med Res* 2004;13(2):89-114.
172. OMS. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations [En ligne]. Genève: OMS; oct 2016. (WHO Technical Report Series). Rapport n° 924. Disponible: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Clinical_changes_IK_final.pdf
173. US FDA. [En ligne]. 27 août 2021. Vaccine Development [cité le 25 oct 2021]. Disponible: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/vaccine-development-101>
174. OMS. Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies [En ligne]. Genève: OMS; 2013. (WHO Technical Report Series). Rapport n° 978. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89148>
175. OMS. Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control) [En ligne]. 11 juin 2019. Vaccines Prequalification [cité le 26 avr 2022]. Disponible: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines>
176. Vaccines Europe. [En ligne]. How are vaccines produced? [cité le 20 nov 2020]. Disponible: <https://www.vaccineseuropa.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-produced>
177. Preiss S, Garçon N, Cunningham AL, Strugnell R, Friedland LR. Vaccine provision: Delivering sustained & widespread use. *Vaccine* 2016;34(52):6665-71.
178. Vetterhoeffter G. Grands principes de production des vaccins. [En ligne]. 2013 [cité le 23 nov 2020].
179. Santé Publique France. [En ligne]. Sécurité et qualité des vaccins [cité le 20 nov 2020]. Disponible: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins>
180. ANSM. [En ligne]. La libération de lots de vaccins [cité le 24 nov 2020]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Contrôle-en-laboratoire/La-libération-de-lots/La-libération-de-lots-de-vaccins>
181. Pomeroy G, Wilder-Smith A, OMS. International travel and health. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2012.
182. Montastruc J-L, Durrieu G, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Damase-Michel C, Bagheri H, et al. Quelle Pharmacovigilance pour les vaccins ? *Bull Acad Natle Méd* 2016;200(2):10.
183. Bégué P. Origines et raisons du refus de la vaccination : quelles solutions ? *La Lettre du Pharmacologue* 2015;29(3):1-7.
184. CIOMS. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2012. (Report of CIOMS Working Group on Vaccine Pharmacovigilance).
185. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. *Vaccine* 2017;35(33):4064-71.

186. Hanslik T, Boëlle PY. L'évaluation du rapport risque/bénéfice des stratégies de vaccination. *Med Sci (Paris)* 2007;23(4):391-8.
187. U.S. Department of Health & Human Services. National Vaccine Plan 2010 [En ligne]. Washington D.C.: DHHS; 2010 [cité le p. 48. Disponible: https://www.hhs.gov/sites/default/files/nvpo/vacc_plan/2010-Plan/nationalvaccine-plan.pdf
188. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V. Sect. Module V – Risk management systems (Rev 2), EMA/838713/2011 Rev 2* 31 mars 2017.
189. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX. Sect. Module IX – Signal management (Rev 1), EMA/827661/2011 Rev 1* 22 nov 2017.
190. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline E2A - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. E2A 27 oct 1994 p. 12.
191. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline E2D - Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. E2D 12 nov 2003 p. 15.
192. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1ère édition. France: SFPC.
193. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of Terminology in Drug Safety. *Drug Safety* 2005;28(10):851-70.
194. OMS. Évaluation du lien de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) : manuel d'utilisation de la classification OMS révisée. 2e éd., version actualisée 2019. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2020.
195. EMA. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list. [En ligne]. EMA/126913/2021 18 mars 2021.
196. OMS Région Pacifique Ouest. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. Third edition. Genève: WHO Press, World Health Organization; 2015.
197. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline E2B(R3) - Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs). E2B(R3) 10 nov 2016 p. 166.
198. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R2) - Guideline for Good Clinical Practice. E6(R2) 9 nov 2016 p. 66.
199. Maure CG, Dodoo AN, Bonhoeffer J, Zuber PL. The Global Vaccine Safety Initiative: enhancing vaccine pharmacovigilance capacity at country level. *Bull World Health Organ* 2014;92(9):695-6.
200. Huang Y-L, Moon J, Segal JB. A Comparison of Active Adverse Event Surveillance Systems Worldwide. *Drug Saf* 2014;37(8):581-96.
201. Pascal Combemorel, d'après Bonita et coll., 2010. Études de cohorte.
202. Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M, Kolczak MS, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *Journal of Clinical Epidemiology Elsevier*; 2006;59(8):808-18.
203. Weldeselassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiology & Infection Cambridge University Press*; 2011;139(12):1805-17.
204. Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. A Vaccine Study Design Selection Framework for the Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring Program. *Am J Epidemiol* 2015;181(8):608-18.

205. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VIII. Sect. Module VIII – Post-authorisation safety studies, EMA/813938/2011 Rev 3* 9 oct 2017.
206. OMS. Overview of VPD Surveillance Principles. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 5 sept 2018 p. 1-46. (Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards).
207. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK, et al. Active Surveillance of Vaccine Safety: A System to Detect Early Signs of Adverse Events. *Epidemiology* 2005;16(3):336-41.
208. CDC. [En ligne]. 27 avr 2023. Ensuring the Safety of Vaccines in the United States [cité le 28 mai 2023]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/ensuring-safe-vaccines.html>
209. OMS. Aide-mémoire on AEFI investigation. [En ligne]. Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité le 3 mars 2021].
210. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI. Sect. Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators, EMA/204715/2012 Rev 2* 28 mars 2017.
211. HAS. Stratégie vaccinale autour d'un cas de poliomyélite ou en cas de détection environnementale de poliovirus. Paris: HAS; nov 2019 p. 35.
212. Santé Publique France. Vaccination-info-service.fr - Espace professionnel [En ligne]. Vaccins vivants atténués [cité le 19 nov 2020]. Disponible: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>
213. MSSS. [En ligne]. 18 nov 2019. Types de manifestations cliniques possibles [cité le 17 nov 2020]. Disponible: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-manifestations-cliniques-apres-la-vaccination/types-de-manifestations-cliniques-possibles/>
214. Mrak RE. Muscle granulomas following intramuscular injection. *Muscle & Nerve* 1982;5(8):637-9.
215. Boralevi F, Cadet L, Ezzedine K, Bourrat E, Raison N, Eschard C, et al. Facteurs favorisants des granulomes post-vaccinaux liés à l'aluminium : une enquête multicentrique cas-témoins. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2014;141(12, Supplément):S249-50.
216. J. Castagna, F. Castelain, P. Girardin, F. Pelletier. Allergie aux sels d'aluminium et re-vaccination. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2016;4942(1012):S71.
217. OMS. [En ligne]. Myofasciite à macrophages et vaccins contenant de l'aluminium [cité le 17 nov 2020]. Disponible: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/october_1999/fr/
218. HCSP. Aluminium et vaccins [En ligne]. HCSP; 11 juill 2013 p. 63. (Avis et Rapports). Disponible: https://www.mesvaccins.net/textes/2013_hcsp_aluminium-Myofasciite.pdf
219. Oxford Vaccine Group 2020. [En ligne]. Vaccine ingredients [cité le 18 nov 2020]. Disponible: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/vaccine-ingredients#thiomersal>
220. EMEA. EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines [En ligne]. London: EMEA; 24 mars 2004. Rapport n° EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/emea-public-statement-thiomersal-vaccines-human-use-recent-evidence-supports-safety-thiomersal_en.pdf

221. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9.
222. Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega M-A de L, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):1-31.
223. International Committee on Taxonomy of Viruses. [En ligne]. mars 2020. Ebolavirus taxonomy [cité le 18 janv 2021]. Disponible: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/w/filoviridae/1086/genus-ebola-virus
224. OMS. [En ligne]. Ebola Virus Disease [cité le 25 janv 2021]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
225. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y, et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol* 2010;155(12):2083-103.
226. Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RSG, Park DJ, Kanneh L, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014;345(6202):1369-72.
227. CDC. [En ligne]. 1 déc 2020. Ebola Virus Disease [cité le 18 janv 2021]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/about.html>
228. Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2017;12(1):387-418.
229. Wood T. School of Veterinary Medicine [En ligne]. 17 sept 2019. Scientists Identify Bombali Ebolavirus in Bats in Guinea [cité le 31 janv 2021]. Disponible: <https://www.vetmed.ucdavis.edu/news/scientists-identify-bombali-ebolavirus-bats-guinea>
230. NCBI. [En ligne]. 7 nov 2018. Complete genomes: Ebolavirus [cité le 2 févr 2021]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/GenomesGroup.cgi?taxid=186536>
231. Zhu W, Banadyga L, Emeterio K, Wong G, Qiu X. The Roles of Ebola Virus Soluble Glycoprotein in Replication, Pathogenesis, and Countermeasure Development. *Viruses* 2019;11(11).
232. de Wit E, Feldmann H, Munster VJ. Tackling Ebola: new insights into prophylactic and therapeutic intervention strategies. *Genome Medicine* 2011;3(1):5.
233. Swiss Institute of Bioinformatics. ViralZone [En ligne]. 2017. Ebolavirus [cité le 31 janv 2021]. Disponible: https://viralzone.expasy.org/207?outline=all_by_species
234. Han Z, Boshra H, Sunyer JO, Zwiers SH, Paragas J, Harty RN. Biochemical and Functional Characterization of the Ebola Virus VP24 Protein: Implications for a Role in Virus Assembly and Budding. *J Virol* 2003;77(3):1793-800.
235. Ning Y-J, Deng F, Hu Z, Wang H. The roles of ebolavirus glycoproteins in viral pathogenesis. *Virol Sin* 2017;32(1):3-15.
236. He J, Melnik LI, Komin A, Wiedman G, Fuselier T, Morris CF, et al. García-Sastre A, directeur. Ebola Virus Delta Peptide Is a Viroporin. *J Virol* 2017;91(16):e00438-17, e00438-17.
237. Simmons G, Reeves JD, Grogan CC, Vandenberghe LH, Baribaud F, Whitbeck JC, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR Bind Ebola Glycoproteins and Enhance Infection of Macrophages and Endothelial Cells. *Virology* 2003;305(1):115-23.

238. Rhein BA, Maury WJ. Ebola Virus Entry into Host Cells: Identifying Therapeutic Strategies. *Current Clinical Microbiology Reports* Nature Publishing Group; 2015;2(3):115.
239. Côté M, Misasi J, Ren T, Bruchez A, Lee K, Filone CM, et al. Small molecule inhibitors reveal Niemann–Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature* 2011;477(7364):344-8.
240. Mühlberger E. Filovirus replication and transcription. *Future virology* NIH Public Access; 2007;2(2):205.
241. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Fenner and White's medical virology. Fifth edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017.
242. Weik M, Enterlein S, Schlenz K, Mühlberger E. The Ebola Virus Genomic Replication Promoter Is Bipartite and Follows the Rule of Six. *Journal of Virology American Society for Microbiology (ASM)*; 2005;79(16):10660.
243. Deflubé LR, Cressey TN, Hume AJ, Olejnik J, Haddock E, Feldmann F, et al. Ebolavirus polymerase uses an unconventional genome replication mechanism. *PNAS National Academy of Sciences*; 2019;116(17):8535-43.
244. Brauburger K, Boehmann Y, Krähling V, Mühlberger E. Transcriptional Regulation in Ebola Virus: Effects of Gene Border Structure and Regulatory Elements on Gene Expression and Polymerase Scanning Behavior. *Journal of Virology American Society for Microbiology* 90(4):1898-909.
245. Mühlberger E, Hensley LL, Towner JS, directeurs. Marburg- and Ebolaviruses: From Ecosystems to Molecules. 1st ed. 2017. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2017. (Current Topics in Microbiology and Immunology).
246. CDC. [En ligne]. 30 août 2023. History of Ebola Virus Disease (EVD) Outbreaks [cité le 22 déc 2023]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>
247. Gonzalez J-P, Herbreteau V, Morvan J, Leroy EM. Ebola virus circulation in Africa: A balance between clinical expression and epidemiological silence. *Bulletin de la Société de pathologie exotique* [En ligne]. Masson; 2005 [cité le 23 janv 2022];98(3):210-7. Disponible: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00376214>
248. Thorson AE, Deen GF, Bernstein KT, Liu WJ, Yamba F, Habib N, et al. Persistence of Ebola virus in semen among Ebola virus disease survivors in Sierra Leone: A cohort study of frequency, duration, and risk factors. *PLoS Med* 2021;18(2):e1003273.
249. Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection. *Journal of Autoimmunity* 2014;55:1-9.
250. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *New England Journal of Medicine Massachusetts Medical Society*; 2020;382(19):1832-42.
251. Velásquez GE, Aibana O, Ling EJ, Diakite I, Mooring EQ, Murray MB. Time From Infection to Disease and Infectiousness for Ebola Virus Disease, a Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America Oxford University Press*; 2015;61(7):1135.
252. Rewar S, Mirdha D. Transmission of Ebola Virus Disease: An Overview. *Annals of Global Health* 2014;80(6):444-51.
253. INVS, CIRE Océan Indien. Fièvre hémorragique virale à virus Ebola, point de situation. *Bulletin de Veille Sanitaire* [En ligne]. 2014 [cité le 27 janv 2022];Septembre 2014(23):1-10. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/128859/19643483Eo-LsEOQidTHjCmiljx4h>
254. Leligdowicz A, Fischer WA, Uyeki TM, Fletcher TE, Adhikari NKJ, Portella G, et al. Ebola virus disease and critical illness. *Critical Care* 2016;20(1):217.

255. Richardson ET, Kelly JD, Barrie MB, Mesman AW, Karku S, Quiwa K, et al. Minimally Symptomatic Infection in an Ebola 'Hotspot': A Cross-Sectional Serosurvey. PLOS Neglected Tropical Diseases Public Library of Science; 2016;10(11):e0005087.
256. Lanini S, Portella G, Vairo F, Kobinger GP, Pesenti A, Langer M, et al. Blood kinetics of Ebola virus in survivors and nonsurvivors. J Clin Invest American Society for Clinical Investigation; 2015;125(12):4692-8.
257. Adolfo Arranz. Ebola outbreaks explained. South China Morning Post [En ligne]. Hong Kong; 3 août 2014 [cité le 31 janv 2022]. Disponible: <https://www.scmp.com/news/world/article/1565340/ebola-outbreaks-explained>
258. US FDA. INMAZEB USPI. [En ligne]. 2020 [cité le 3 févr 2022].
259. US FDA. EBANGA USPI. [En ligne]. 2020 [cité le 3 févr 2022].
260. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med 2019;381(24):2293-303.
261. Biomedical Advanced Research and Development Authority. [En ligne]. Global collaboration with BARDA scientists successfully develop Ebola countermeasures [cité le 5 févr 2022]. Disponible: <https://www.medicalcountermeasures.gov/stories/ebola-story/>
262. CDC. [En ligne]. 26 févr 2021. Prevention and Vaccine Ebola Virus Disease (EVD) [cité le 19 sept 2021]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/index.html>
263. CDC. [En ligne]. 13 août 2019. 2018 Eastern Democratic Republic of the Congo [cité le 8 mai 2022]. Disponible: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/overview.html>
264. Goldstein T, Belaganahalli MN, Syaluha EK, Lukusa J-PK, Greig DJ, Anthony SJ, et al. Spillover of ebolaviruses into people in eastern Democratic Republic of Congo prior to the 2018 Ebola virus disease outbreak. One Health Outlook 2020;2(1):21.
265. Ilunga Kalenga O, Moeti M, Sparrow A, Nguyen V-K, Lucey D, Ghebreyesus TA. The Ongoing Ebola Epidemic in the Democratic Republic of Congo, 2018–2019. N Engl J Med 2019;381(4):373-83.
266. Dyer O. Ebola: new outbreak appears in Congo a week after epidemic was declared over. BMJ 2018;k3421.
267. OMS. [En ligne]. 17 juill 2019. La flambée de maladie à virus Ebola en République démocratique du Congo constitue une urgence de santé publique de portée internationale [cité le 15 mai 2022]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/17-07-2019-ebola-outbreak-in-the-democratic-republic-of-the-congo-declared-a-public-health-emergency-of-international-concern>
268. OMS. [En ligne]. 3 juill 2020. Ebola North Kivu/Ituri, Democratic Republic of the Congo [cité le 14 mai 2022]. Disponible: <https://www.who.int/emergencies/situations/Ebola-2019-drc->
269. OMS. [En ligne]. 26 juin 2020. Ebola virus disease - African Region (AFRO), Democratic Republic of the Congo [cité le 25 mai 2022]. Disponible: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON284>
270. Aruna A, Mbala P, Minikulu L, Mukadi D, Bulemfu D, Edidi F, et al. Ebola Virus Disease Outbreak - Democratic Republic of the Congo, August 2018-November 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68(50):1162-5.
271. OMS. [En ligne]. 2019. Espérance de vie à la naissance [cité le 19 mai 2022]. Disponible: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-birth-(years))

272. OMS, Health Emergency Information and Risk Assessment. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies - Week 24 (10-16 June 2019) [En ligne]. Genève: OMS; 16 juin 2019. (Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies). Disponible: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325382/OEW24-1016062019.pdf>
273. Feldmann H, Feldmann F, Marzi A. Ebola: Lessons on Vaccine Development. *Annu Rev Microbiol* 2018;72(1):423-46.
274. Wong G, Mendoza EJ, Plummer FA, Gao GF, Kobinger GP, Qiu X. From bench to almost bedside: the long road to a licensed Ebola virus vaccine. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2018;18(2):159-73.
275. Venkatraman N, Silman D, Folegatti PM, Hill AVS. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine* 2018;36(36):5454-9.
276. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *The Lancet Elsevier*; 2017;389(10068):505-18.
277. SAGE. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, 25-27 avril 2017 – conclusions et recommandations [En ligne]. Genève: OMS; 2 juin 2017. p. 301-20. Rapport n° WER9222. Disponible: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9222>
278. OMS. [En ligne]. 8 août 2018. Ebola vaccination begins in North Kivu [cité le 25 mai 2022]. Disponible: <https://www.who.int/news/item/08-08-2018-ebola-vaccination-begins-in-north-kivu>
279. OMS. [En ligne]. 11 janv 2020. Ebola virus disease: Vaccines [cité le 16 févr 2022]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/ebola-vaccines>
280. Ministère de la Santé de RDC. Updated Strategic Response plan for the EVD in the provinces of North Kivu and Ituri, Democratic Republic of the Congo. 22 déc 2018. Update (for the period of November 2018 to January 2019).
281. SAGE. Interim Recommendations on Vaccination against Ebola Virus Disease (EVD) [En ligne]. Genève: OMS; 7 mai 2019 [cité le 16 févr 2023]. Disponible: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/ebola/interim-ebola-recommendations-may-2019.pdf>
282. CMRE. Évolution de l'épidémie dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri au 11 novembre 2019 [En ligne]. Kinshasa: Ministère de la santé de RDC; 12 nov 2019. Disponible: <https://mailchi.mp/2e48cbb0e962/situation-pidmiologique-du-02-novembre-3698289?e=6a8e4f1f4d>
283. Kalenga OI. Lettre de démission de Oly Ilunga Kalenga, ministre de la Santé de RDC. [En ligne]. 2019 [cité le 17 févr 2023].
284. Barry H, Mutua G, Kibuuka H, Anywaine Z, Sirima SB, Meda N, et al. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in healthy and HIV-infected adults: A randomised, placebo-controlled Phase II clinical trial in Africa. *PLoS Med* 2021;18(10):e1003813.
285. EMA. ERVEBO EPAR - Product Information. [En ligne]. EMEA/H/C/004554-N/0014 17 août 2021.
286. Martin B, Volchkov V, Reynard O. Ebola, des premiers vaccins disponibles. *Med Sci (Paris)* 2020;36(11):1027-33.

287. SAGE. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, 22-24 mars 2021 – conclusions et recommandations [En ligne]. Genève: OMS; 4 juin 2021 p. 197-216. Rapport n° WER9622. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341624>
288. CHMP. ERVEBO Assessment report [En ligne]. Amsterdam: EMA; 17 oct 2019 p. 117. Rapport n° EMA/606159/2019. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ervebo-epar-public-assessment-report_en.pdf
289. Bache BE, Grobusch MP, Agnandji ST. Safety, immunogenicity and risk-benefit analysis of rVSV-ΔG-ZEBOV-GP (V920) Ebola vaccine in Phase I-III clinical trials across regions. *Future Microbiology Future Medicine*; 2020;15(2):85-106.
290. US FDA. ERVEBO USPI. [En ligne]. 2019 [cité le 3 mars 2022].
291. Huttner A, Dayer J-A, Yerly S, Combescure C, Auderset F, Desmeules PJ, et al. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious diseases Europe PMC Funders*; 2019;15(10):1156.
292. Commission européenne. [En ligne]. 3 févr 2022. Union Register of medicinal products [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>
293. EMA. First vaccine to protect against Ebola [En ligne]. 18 oct 2019. First vaccine to protect against Ebola | European Medicines Agency [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-against-ebola>
294. OMS. [En ligne]. WHO prequalifies Ebola vaccine, paving the way for its use in high-risk countries [cité le 6 mars 2022]. Disponible: <https://www.who.int/news/item/12-11-2019-who-prequalifies-ebola-vaccine-paving-the-way-for-its-use-in-high-risk-countries>
295. US FDA. ERVEBO BLA APPROVAL. [En ligne]. 2019 [cité le 7 mars 2022].
296. US FDA O of the. FDA [En ligne]. 19 déc 2019. First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>
297. Merck. [En ligne]. ERVEBO® (Ebola Zaire Vaccine, Live) Now Registered in Four African Countries, Within 90 Days of Reference Country Approval and WHO Prequalification [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://www.merck.com/news/ervebo-ebola-zaire-vaccine-live-now-registered-in-four-african-countries-within-90-days-of-reference-country-approval-and-who-prequalification/>
298. Swissmedic. [En ligne]. Ervebo®, solution injectable (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant) [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/ervebo-injlsq.html>
299. Agence de santé publique du Canada. Déclaration provisoire sur l'utilisation du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP pour la prévention de la maladie à virus Ebola [En ligne]. 2020 [cité le 8 juin 2022]. Disponible: https://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/weekly_acquisitions_list-ef/2020/20-25/publications.gc.ca/collections/collection_2020/aspc-phac/HP40-261-2019-fra.pdf
300. EMA. ZABDENO EPAR - Product Information. [En ligne]. EMEA/H/C/005337-IAIN/0008/G 21 déc 2021.

301. EMA. MVABEA EPAR - Product Information. [En ligne]. EMEA/H/C/005343-IAIN/0010/G 21 déc 2021.
302. CHMP. ZABDENO Assessment report [En ligne]. Amsterdam: EMA; 28 mai 2020 p. 144. Rapport n° EMA/323670/2020. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zabdeno-epar-public-assessment-report_en.pdf
303. CHMP. MVABEA Assessment report [En ligne]. Amsterdam: EMA; 28 mai 2020 p. 146. Rapport n° EMA/323668/2020. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mvabea-epar-public-assessment-report_en.pdf
304. OMS. [En ligne]. 26 sept 2022. Ebola Disease caused by Sudan virus – Uganda [cité le 9 juin 2023]. Disponible: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON410>
305. Tapia MD, Sow SO, Ndiaye BP, Mbaye KD, Thiongane A, Ndour CT, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(6):707-18.
306. Commission européenne. CORDIS [En ligne]. 29 oct 2018. De nouvelles recherches se rapprochent d'un vaccin contre le virus Ebola [cité le 28 févr 2023]. Disponible: <https://cordis.europa.eu/article/id/240635-new-research-brings-ebola-vaccine-closer/fr>
307. Masterson SG, Lobel L, Carroll MW, Wass MN, Michaelis M. Herd Immunity to Ebolaviruses Is Not a Realistic Target for Current Vaccination Strategies. *Front Immunol* 2018;9:1025.
308. Bausch DG. The need for a new strategy for Ebola vaccination. *Nat Med Nature Publishing Group*; 2021;27(4):580-1.
309. Whitfield ZJ, Prasad AN, Ronk AJ, Kuzmin IV, Ilinykh PA, Andino R, et al. Species-Specific Evolution of Ebola Virus during Replication in Human and Bat Cells. *Cell Reports* 2020;32(7):108028.
310. Gavi. [En ligne]. 500,000 doses of Ebola vaccine to be made available to countries for outbreak response [cité le 28 févr 2023]. Disponible: <https://www.gavi.org/news/media-room/500000-doses-ebola-vaccine-be-made-available-countries-outbreak-response>
311. Woolsey C, Geisbert TW. Current state of Ebola virus vaccines: A snapshot. *PLOS Pathogens Public Library of Science*; 2021;17(12):e1010078.
312. OMS. Sécurité des vaccins : Comité consultatif pour la sécurité des vaccins [En ligne]. Genève: OMS; 15 oct 1999. (Relevé épidémiologique hebdomadaire). Rapport n° 41. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/230940>
313. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol Nature Publishing Group*; 2022;20(4):193-205.
314. Wolf J, Bruno S, Eichberg M, Jannat R, Rudo S, VanRheenen S, et al. Applying lessons from the Ebola vaccine experience for SARS-CoV-2 and other epidemic pathogens. *npj Vaccines* 2020;5(1):51.
315. Wolf J, Jannat R, Dubey S, Troth S, Onorato MT, Coller B-A, et al. Development of Pandemic Vaccines: ERVEBO Case Study. *Vaccines Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2021;9(3).
316. Plummer FA, Jones SM. The story of Canada's Ebola vaccine. *CMAJ* 2017;189(43):E1326-7.

317. Wagner R, Hildt E, Grabski E, Sun Y, Meyer H, Lommel A, et al. Accelerated Development of COVID-19 Vaccines: Technology Platforms, Benefits, and Associated Risks. *Vaccines* (Basel) 2021;9(7):747.
318. OMS. Accelerating vaccine trials. *Bull World Health Organ* 2021;99(7):482-3.
319. Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrel C, Morse SS, Rondinini C, Di Marco M, et al. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun* 2017;8(1):1124.
320. Folayan MO, Yakubu A, Haire B, Peterson K. Ebola vaccine development plan: ethics, concerns and proposed measures. *BMC Med Ethics* 2016;17:10.
321. Longini IM, Røttingen J-A, Kieny MP, Edmunds WJ, Henao-Restrepo AM. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine – Authors’ reply. *The Lancet Elsevier*; 2018;391(10125):1021-2.
322. Anderson ML, Califf RM, Sugarman J. Ethical and regulatory issues of pragmatic cluster randomized trials in contemporary health systems. *Clin Trials* 2015;12(3):276-86.
323. US FDA. [En ligne]. 1 avr 2018. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [cité le 25 août 2022]. Disponible: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
324. EMA. PRIME: Analysis of the first 5 years’ experience (2016-2021). Amsterdam: EMA; 5 avr 2022 p. 1-82. (Findings, learnings and recommendations). Rapport n° EMA/587035/2021.
325. EMA. Pandemic report and lessons learned - Outcome of the European Medicines Agency’s activities during the 2009 (H1N1) flu pandemic. Londres: EMA; 29 avr 2011 p. 13. Rapport n° EMA/221017/2011.
326. EMA. EMA emerging health threats plan (interim update). Amsterdam: EMA; 1 févr 2022 p. 1-14. Rapport n° EMA/864626/2022 Rev. 1.

Table des figures

Figure 1 : Sir J. Y. Simpson et deux amis, ayant testé le chloroforme sur eux-mêmes, gisent inconscients autour d'une table	20
Figure 2 : Objectifs et activités de pharmacovigilance	29
Figure 3 : Organisation du système de pharmacovigilance français	30
Figure 4 : Organisation du système de pharmacovigilance de l'Union européenne	36
Figure 5 : Composants du système EudraVigilance	38
Figure 6 : Flux des ICSRs au sein d'EudraVigilance	39
Figure 7 : Flux des ICSRs au sein du PIDM de l'OMS	41
Figure 8 : Edward Jenner vaccinant son fils, tenu par Mme Jenner ; une servante retrousse sa manche, un homme se tient dehors en tenant une vache.	45
Figure 9 : Synthèse schématique du système immunitaire.....	48
Figure 10 : Système du complément, protéines et voies d'activation.....	51
Figure 11 : Immunité innée, ligne de défense cellulaire.....	53
Figure 12 : Initiation de la réponse immunitaire adaptative	54
Figure 13 : Différenciation des lymphocytes B	56
Figure 14 : Cellules présentatrices d'antigènes professionnelles	57
Figure 15 : Différenciation des lymphocytes T.....	58
Figure 16 : Représentation schématique du nombre de reproduction de base (R_0)	59
Figure 17 : Estimations du nombre de reproduction de base (R_0) pour différentes épidémies virales	61
Figure 18 : Cinétique des anticorps lors de la réponse vaccinale.....	63
Figure 19 : Vaccin vivant atténué	69
Figure 20 : Vaccin à germe entier inactivé	70
Figure 21 : Vaccin sous-unitaire protéique ou polysaccharidique	71
Figure 22 : Vaccin sous-unitaire conjugué.....	72
Figure 23 : Représentation schématique des caractéristiques structurales d'un virion et d'une VLP à vecteur d'expression végétal	73
Figure 24 : Vaccin recombinant à vecteur viral	75
Figure 25 : Structure de l'ADN.....	78
Figure 26 : Reconnaissance de l'antigène hétérologue à la suite de l'administration d'un vaccin à acide nucléique.....	79
Figure 27 : Traduction de l'ARNm	80
Figure 28 : Vaccins conventionnels et vaccins à ARNm autoamplifiés	81
Figure 29 : Phases de développement d'un vaccin et durées moyennes.....	85
Figure 30 : Facilitation de l'infection dépendante des anticorps du virus Zika par des anticorps préexistants contre le virus de la dengue	87
Figure 31 : Sources des données de pharmacovigilance au cours du cycle de vie du médicament	94
Figure 32 : Relations entre événement indésirable (EI), effet indésirable médicamenteux (EIM) et erreur médicamenteuse (EM)	102

Figure 33 : Études de cohorte	113
Figure 34 : Études cas-témoins	114
Figure 35 : Séries de cas autocontrôlées (SCCS), cas d'un vaccin monodose.....	115
Figure 36 : Intervalles de risque autocontrôlés (SCRI), cas d'un vaccin monodose.....	116
Figure 37 : Cycle de surveillance des MAPI.....	118
Figure 38 : Principes d'évaluation de la causalité des MAPI.....	119
Figure 39 : Algorithme d'évaluation du lien de causalité vacciné/vaccination/MAPI.....	121
Figure 40 : Processus de gestion du signal en vaccinovigilance	123
Figure 41 : Décisions possibles pendant le processus d'évaluation des signaux.....	125
Figure 42 : Épidémies de maladie à ebolavirus Zaïre (EBOV) de 1976 à 2020	133
Figure 43 : Classification des virus du genre Ebolavirus	134
Figure 44 : Arbre phylogénétique des filovirus	134
Figure 45 : Morphologie ultrastructurale d'un virion de virus Ebola	136
Figure 46 : Particules filamenteuses du virus Ebola bourgeonnant d'une cellule Vero E6 infectée de façon chronique.....	136
Figure 47 : Structure et génome de l'ebolavirus Zaïre (EBOV).....	137
Figure 48 : Stratégie d'encodage des glycoprotéines du virion d'Ebola	139
Figure 49 : Cycle de réplication de l'ebolavirus Zaïre (EBOV)	140
Figure 50 : Schéma de la réplication-transcription d'EBOV.....	143
Figure 51 : Ebolavirus à potentiel infectieux chez l'humain	145
Figure 52 : Cycle de transmission d'EBOV	146
Figure 53 : Schéma de synthèse de la physiopathologie d'EBOV.....	148
Figure 54 : Signes cliniques et symptômes de la maladie à virus Ebola	151
Figure 55 : Carte des districts sanitaires touchés par l'épidémie de MVE de 2018 à 2020 en République démocratique du Congo.....	154
Figure 56 : Cas confirmés et probables de MVE par semaine d'apparition de la maladie, par zone de santé (OMS, données au 25 juin 2020)	155
Figure 57 : Vaccination en anneau et vaccination de masse.....	160
Figure 58 : Représentation schématique de rVSVΔG-ZEBOV-GP	162
Figure 59 : Représentation schématique de Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo.....	169
Figure 60 : Schéma vaccinal par Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo.....	171
Figure 61 A & B : Chronologie du développement d'Ervebo	181
Figure 62 : Carte thermique de la distribution du risque relatif prédit des événements de maladies infectieuses émergentes zoonotiques dans le monde	184

Table des tableaux

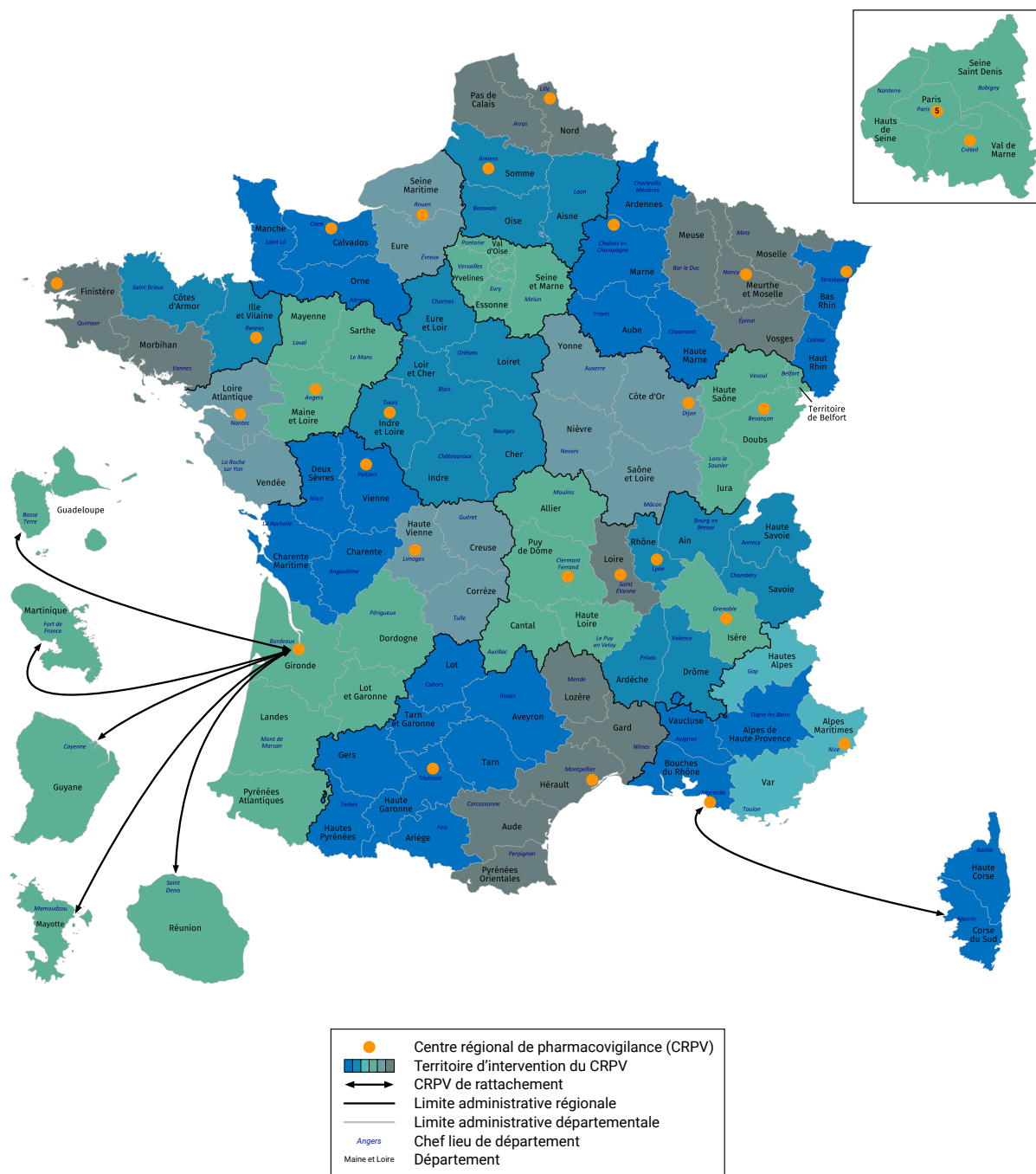
Tableau 1 : Les vigilances sanitaires en France	33
Tableau 2 : Maladies évitables par la vaccination en 2023	64
Tableau 3 : Profil de MAPI du vaccin Ervebo	165
Tableau 4 : Carte d'identité d'Ervebo.....	168
Tableau 5 : Profil de MAPI chez l'adulte du vaccin Zabdeno	174
Tableau 6 : Profil de MAPI chez l'adulte du vaccin Mvabea.....	174
Tableau 7 : Carte d'identité de Zabdeno et Mvabea	176

Table des équations

Équation (1) : Seuil d'immunité collective	59
Équation (2) : Nombre de reproduction de base (R_0).....	60
Équation (3) : Efficacité vaccinale (EV)	91

Annexes

Annexe 1 – Répartition géographique des CRPV français et territoires d'interventions



Amiens
 Angers
 Besançon
 Bordeaux
 Brest
 Caen
 Clermont-Ferrand
 Créteil
 Dijon

Grenoble
 Lille
 Limoges
 Lyon
 Marseille
 Montpellier
 Nancy
 Nantes
 Nice

Paris (11^e, 13^e, 14^e, 15^e, 18^e)
 Poitiers
 Reims
 Rennes
 Rouen
 Saint-Étienne
 Strasbourg
 Toulouse
 Tours

Description de l'effet indésirable
<p>Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels) - s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels) - si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec révélation de l'effet indésirable après réintroduction. <p>Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)</p> <p>Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).</p>
<p>Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.</p>

ansm

Autorité nationale de sécurité
des médicaments et des dispositifs médicaux

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

ANSM
N° 1001107

(Les informations recueillies auront cours en l'état au regard du secret médical, réglementaire et communiqué au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles L.1121-1 et L.1121-17 relatives à la confidentialité des données de santé, les personnes déclarant un effet indésirable sont informées que leurs données personnelles seront traitées par l'ANSM pour assurer la surveillance de la sécurité des médicaments et des produits de santé mentionnés sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, du parrainement d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger ou supprimer ses données personnelles, incorporées dans les bases de données.)

Patient traité Nom (3 premières lettres) _____ Prénoms (première lettre) _____ Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids : _____ kg Taille : _____ m Âge : _____ ans		Date de Naissance Jour : ____ Mois : ____ Année : ____ Ou : Jour : ____ Mois : ____ Année : ____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> délégué <input type="checkbox"/> par l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse hors du <input type="checkbox"/> maternité <input type="checkbox"/> si applicable, indiquer la date des services reçus <input type="checkbox"/> par le père		Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal) _____ _____	
Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable _____ _____ _____ _____ _____ _____					
Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication
1					Préciser si A.U.O. ou R.T.U. le cas échéant
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biogénéral(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémolyse : oui ☐ non ☐

Effet

Département de survenue _____

Date de survenue _____

Date des effets : _____ ans

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Gavité

- ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- ☐ Incapacité ou invalidité permanente
- ☐ Mise en jeu du pronostic vital
- ☐ Décès
- ☐ Anomalie ou malformation congénitale
- ☐ Autre situation médicale grave
- ☐ Non grave

Evolution

- ☐ Guérison
- ☐ sans séquelle
- ☐ avec séquelles
- ☐ en cours
- ☐ Sujet non encore établi
- ☐ Déces
- ☐ dû à l'effet
- ☐ auquel l'effet a pu contribuer
- ☐ sans rapport avec l'effet
- ☐ Inconnue

Annexe 3 – Liste de contrôle de la méthode d'évaluation du lien de causalité pour les MAPI de l'OMS (2^e édition, version actualisée 2019)

Étape 1 : Critères d'inclusion

Identifiant du patient/Nom :	Date de naissance/âge :	Sexe : Masculin/Féminin
Noms de l'un des vaccins administrés avant la manifestation	Quel diagnostic valide a été posé ?	Le diagnostic correspond-il à une définition de cas ?

Formulez ici la question à examiner

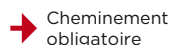
Le _____ (vaccin/vaccination) a-t-il causé une _____ ? (Manifestation analysée à l'étape 2)

Ce cas répond-il aux critères d'évaluation du lien de causalité? Oui/Non; si « Oui », passer à l'étape 2.

Étape 2 (Liste de contrôle) Cocher toutes les cases pertinentes

	O	N	Inc.	NA	Observations
I. Y a-t-il des arguments solides en faveur d'autres causes ?					
1. Chez ce patient, les antécédents médicaux, l'examen clinique et/ou les investigations confirment-ils une autre cause ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. Y a-t-il un lien de causalité connu avec le vaccin ou la vaccination ?					
Produit vaccinal					
1. Trouve-t-on dans la littérature publiée et soumise à un comité de lecture des données indiquant que ce vaccin pourrait causer la manifestation rapportée même s'il était administré correctement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Est-il biologiquement plausible que le vaccin soit à l'origine de la manifestation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Un test spécifique chez le patient a-t-il mis en cause le vaccin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Qualité du vaccin					
4. Le vaccin administré à ce patient pourrait-il présenter un défaut de qualité ou être de qualité inférieure ou falsifié ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Erreur de vaccination					
5. Y a-t-il eu erreur de prescription ou non-respect des recommandations d'utilisation du vaccin chez le patient (utilisation au-delà de la date de péremption, mauvais sujet vacciné, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Le vaccin(ou le diluant) a-t-il été administré au patient de manière non stérile ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Les caractéristiques physiques du produit (couleur, turbidité, présence de substances étrangères, etc.) étaient-elles anormales au moment de l'administration ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Le vaccinateur a-t-il commis une erreur dans la reconstitution ou la préparation du vaccin (mauvais produit ou mauvais diluant, mélange incorrect, remplissage inadéquat de la seringue, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Y a-t-il eu une erreur dans la manipulation du vaccin pour ce patient (rupture de la chaîne du froid durant le transport, le stockage et/ou la séance de vaccination, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Le vaccin a-t-il été administré au patient de manière incorrecte (erreur dans la dose, le site ou la voie d'administration, la taille de l'aiguille, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anxiété à l'égard de l'immunisation (réactions de stress liées à l'immunisation – ISRR)					
11. Chez ce patient, la manifestation pourrait-elle être une réaction déclenchée par le stress lié à la réponse immunitaire (réaction de stress aiguë, épisode vasovagal, hyperventilation, réaction dissociative à symptomatologie neurologique, etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. (Relation temporelle). La manifestation mentionnée sous II est-elle survenue dans l'intervalle de temps où le risque était accru (si « Oui ») à l'une des questions de la section II.1. à 11. ci-dessus ?					
12. Chez ce patient, la manifestation est-elle survenue dans un délai approprié suivant l'administration du vaccin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Y a-t-il des arguments forts en défaveur d'un lien de causalité ?					
1. Des données publiées (revues systématiques, revues du GACVS, revues Cochrane, etc) réfutent-elles l'existence d'un lien de causalité entre le vaccin et la manifestation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Autres facteurs de classification					
1. Une manifestation comparable est-elle déjà survenue chez ce patient après une dose d'un vaccin similaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. La manifestation est-elle survenue dans le passé chez le patient indépendamment de la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. La manifestation aurait-elle pu survenir chez ce patient indépendamment de la vaccination (taux de base) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Y avait-il chez ce patient une maladie, une affection pré-existante ou une exposition à un facteur de risque ayant pu contribuer à l'apparition de la manifestation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Le patient prenait-il des médicaments avant la vaccination ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Y a-t-il eu avant la manifestation une exposition du patient à un facteur de risque potentiel autre que le vaccin (allergène, médicament, produit à base de plantes etc.) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Note : O : oui ; N : non ; Inc : Inconnue ; NA : Non applicable.



Informations
nécessaires
non
disponibles

** Réponse liée au stress dans le cadre de la vaccination

À la lumière des données disponibles, nous ne pouvons **PAS** proposer de classification car :

Annexe 4 – Historique des épidémies de maladie à virus Ebola en Afrique

Début	Fin	Épidémie	Flambée en RDC	Pays	Sous-type du virus	Nombre de cas	Nombre de décès	Taux de létalité
septembre 2022	janvier 2023	37 ^e		Ouganda	Soudan	164	55	33,5%
août 2022	septembre 2022	36 ^e	15 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	1	1	100%
avril 2022	juillet 2022	35 ^e	14 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	5	5	100%
octobre 2021	décembre 2021	34 ^e	13 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	11	6	54,5%
février 2021	juin 2021	33 ^e		Guinée	Zaïre	23	12	52,2%
février 2021	mai 2021	32 ^e	12 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	12	6	50,0%
mai 2020	novembre 2020	31 ^e	11 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	130	55	42,3%
août 2018	juin 2020	30 ^e	10 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	3 481	2 299	66,0%
mai 2018	juillet 2018	29 ^e	9 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	54	33	61,1%
avril 2017	juillet 2017	28 ^e	8 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	8	4	50,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Sierra Leone	Zaïre	14 124	3 956	28,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Libéria	Zaïre	10 675	4 809	45,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Guinée	Zaïre	3 811	2 543	66,7%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Italie	Zaïre	1	0	0,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Espagne	Zaïre	1	0	0,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Royaume-Uni	Zaïre	1	0	0,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		États-Unis	Zaïre	4	1	25,0%
décembre 2013	janvier 2016	27 ^e		Senegal	Zaïre	1	0	0,0%
octobre 2014	janvier 2015	26 ^e		Mali	Zaïre	8	6	75,0%
août 2014	novembre 2014	25 ^e	7 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	66	49	74,2%
juillet 2014	septembre 2014	24 ^e		Nigéria	Zaïre	20	8	40,0%
juin 2012	novembre 2012	23 ^e	6 ^e	République démocratique du Congo	Bundibugyo	57	29	50,9%
juin 2012	août 2012	22 ^e		Ouganda	Soudan	24	17	70,8%
mai 2011	mai 2011	21 ^e		Ouganda	Soudan	1	1	100%
décembre 2008	février 2009	20 ^e	5 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	32	14	43,8%
décembre 2007	janvier 2008	19 ^e		Ouganda	Bundibugyo	149	37	24,8%
août 2007	novembre 2007	18 ^e	4 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	264	187	70,8%
avril 2005	mai 2005	17 ^e		Congo	Zaïre	12	10	83,3%
avril 2004	juin 2004	16 ^e		Soudan	Soudan	17	7	41,2%
novembre 2003	décembre 2003	15 ^e		Congo	Zaïre	35	29	82,9%
décembre 2002	avril 2003	14 ^e		Congo	Zaïre	143	128	89,5%
octobre 2001	juillet 2002	13 ^e		Congo	Zaïre	59	44	74,6%
octobre 2001	juillet 2002	12 ^e		Gabon	Zaïre	65	53	81,5%
octobre 2000	janvier 2001	11 ^e		Ouganda	Soudan	425	224	52,7%
juillet 1996	mars 1997	10 ^e		Gabon	Zaïre	60	45	75,0%
novembre 1996	novembre 1996	9 ^e		Afrique du Sud	Zaïre	1	1	100%
janvier 1996	avril 1996	8 ^e		Gabon	Zaïre	31	21	67,7%
mai 1995	juillet 1995	7 ^e	3 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	315	254	80,6%
décembre 1994	février 1995	6 ^e		Gabon	Zaïre	52	31	59,6%
novembre 1994	novembre 1994	5 ^e		Côte d'Ivoire	Forêt de Tai	1	0	0,0%
août 1979	septembre 1979	4 ^e		Soudan	Soudan	34	22	64,7%
juin 1977	juin 1977	3 ^e	2 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	1	1	100%
juin 1976	novembre 1976	2 ^e		Soudan	Soudan	284	151	53,2%
août 1976	août 1976	1 ^e	1 ^e	République démocratique du Congo	Zaïre	318	280	88,1%
Total						34 981	15 434	57,3% (Taux moyen)

*Nombre de cas suspects, probables et confirmés

Dernière mise à jour 30 août 2023, d'après CDC (246)

Vaccins : de la pharmacovigilance à la vaccinovigilance, comment la sécurité vaccinale s'organise-t-elle ?

RÉSUMÉ

Cette thèse propose une exploration de la vaccination et de la pharmacovigilance, soulignant leurs rôles cruciaux dans la protection de la santé publique. Elle porte sur la vaccinovigilance, qui diffère par la nature singulière des vaccins, ainsi que sur le rôle essentiel de la discipline dans la mise à disposition de vaccins sûrs et efficaces, et dans le maintien de la confiance du public dans la vaccination. Tout en reconnaissant les évolutions et les progrès accomplis depuis les prémices des vigilances sanitaires, ce travail souligne l'impérieuse nécessité de poursuivre l'harmonisation des recommandations en pharmacovigilance, et surtout d'adapter les cadres réglementaires aux nouveaux enjeux sanitaires, en particulier face à l'accélération de l'émergence de nouveaux agents infectieux. La réponse à la dixième épidémie d'Ebola en République démocratique du Congo, par la première utilisation massive d'un vaccin expérimental, permet d'illustrer cette analyse.

Mots-clés : pharmacovigilance, vaccinovigilance, santé publique, vaccin, vaccin expérimental, vaccination, effet indésirable, MAPI, agents infectieux émergents, Ebola, fièvre hémorragique, épidémie, République démocratique du Congo, cadre réglementaire, harmonisation

Vaccines: from pharmacovigilance to vaccinovigilance, how is vaccine safety ensured?

ABSTRACT

This thesis offers an exploration of vaccination and pharmacovigilance, highlighting their crucial roles in protecting public health. Focusing on vaccinovigilance, which differs in the singular nature of vaccines, this thesis examines the discipline's essential role in making safe and effective vaccines available, and in maintaining public trust in vaccination. While acknowledging the progress made since the early days of health vigilances, this thesis underlines the urgent need to continue harmonizing pharmacovigilance recommendations, and above all to adapt regulatory frameworks to new health challenges, in particular the accelerating emergence of new infectious agents. The response to the tenth Ebola epidemic in the Democratic Republic of Congo, which saw the first massive use of an experimental vaccine, serves this study.

Keywords: pharmacovigilance, drug safety, vaccinovigilance, vaccine safety, public health, vaccine, experimental vaccine, vaccination, adverse reaction, MAPI, emerging infectious agents, Ebola, hemorrhagic fever, outbreak, Democratic Republic of Congo, regulatory framework, harmonization