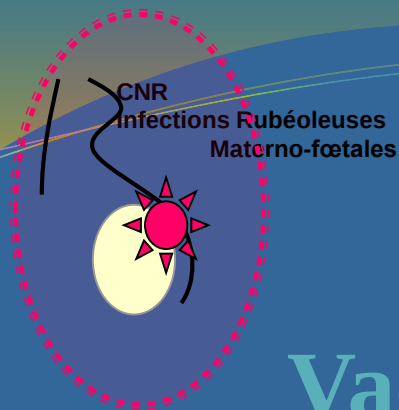




Vaccination en 2016: actualités

Nouveau calendrier vaccinal

Doit-on avoir peur des adjuvants?

Journées Périnatales de Mayotte
Novembre 2016



Christelle VAULOUP-FELLOUS

Faculté de Médecine Paris Sud

Service de Virologie du GH – Hôpitaux Universitaires Paris-Sud

CNR Infections Rubéoleuses Materno-fœtales

Christelle.vauloup@aphp.fr

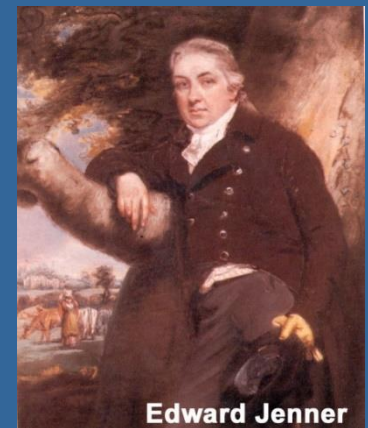
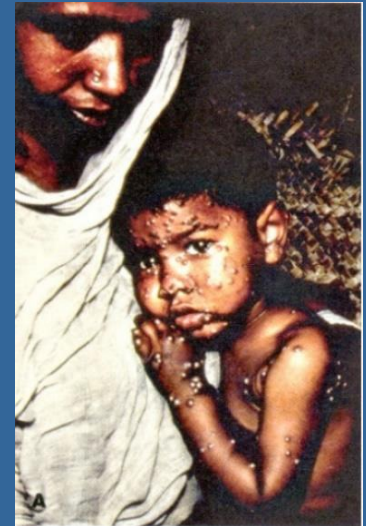


La vaccination

Une histoire ancienne

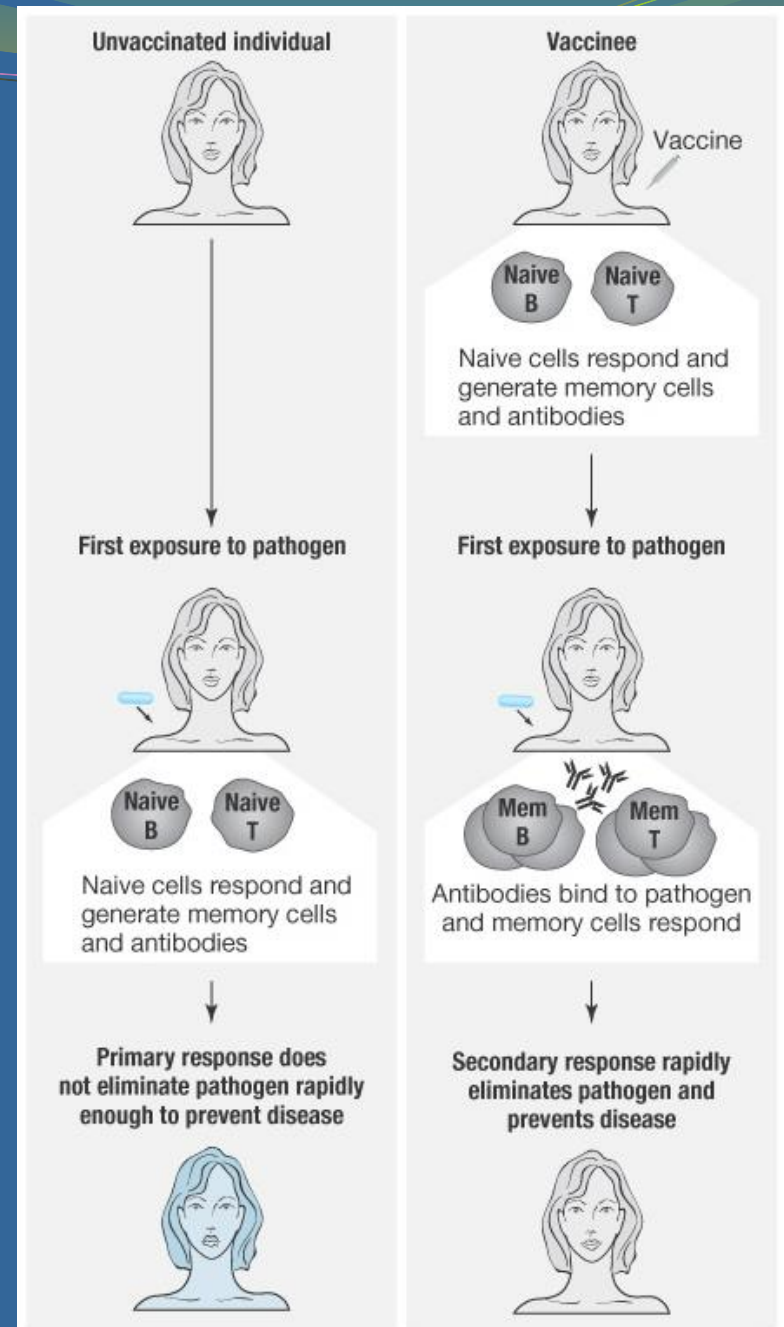
Variole: Maladie strictement humaine due à un poxvirus, 25% de mortalité

- 17 et 18ème siècle: pratique de la variolation
Inoculation de matériel prélevé sur des pustules de sujets ayant survécu : 1% mortalité
- En 1796, Jenner découvre l'effet protecteur de la vaccine
Les "filles de ferme" au contact de vaches atteintes de la variole des vaches (virus de la vaccine) sont protégées
Inoculation de pustules prélevées sur les mains d'une fermière atteinte de vaccine ⇒ protection
- 1958: programme OMS pour l'éradication
- Octobre 1977: dernier cas dans le monde (Somalie)



La vaccination

- Administration d'antigènes pour induire une immunité spécifique
- Mime la réponse immune adaptative primaire
 - ⇒ Ascension lente du titre des anticorps, d'abord IgM puis IgG
 - ⇒ **induction de cellules mémoire**
- Evite la maladie ou atténue les manifestations cliniques
 - ⇒ **Protection différée et durable**



Types de vaccins

	Infections virales	Infections bactériennes
Vaccins vivants	Rougeole-oreillons-rubéole Varicelle Rotavirus Fièvre jaune Polio buvable	BCG
Vaccins Inertes	Inactivés Polio injectable Grippe injectable Hépatite A Rage Encéphalite à tiques Encéphalite japonaise Sous-unitaires Hépatite B Papillomavirus Hépatite E (non disponible en France)	Leptospirose Cholera Coqueluche Typhoïde injectable <i>Hæmophilus</i> de type B Pneumocoque Méningocoque Tétanos Diphtérie

Vaccins vivants atténués

- Souches modifiées par passages en **culture** (peu coûteux)
- Se multiplient dans l'organisme (pas d'adjuvant nécessaire)
- Très immunogènes (immunité longue durée – 1 ou 2 doses)
- Contre-indiqué chez immunodéprimé et la femme enceinte
- Conservation au froid
- VZV, ROR...

Vaccins vivants hétérologues

- Pathogènes chez l'animal mais non chez l'homme
- Réactivité croisée avec des agents pathogènes pour l'homme
- Conservation au froid
- BCG pour la tuberculose
- *Virus de la vaccine pour la variole*

Vaccins inertes inactivés

Les bactéries ou virus sont **cultivés** puis tués/inactivés par traitement chimique ou chaleur

Immunité moins complète (pas d'immunité des muqueuses)
et de plus courte durée => plusieurs doses et adjuvants
souvent nécessaires

Vaccins obtenus par culture

- **Systèmes de culture**

Oeufs de poule embryonnés

- grippe, fièvre jaune

Lignées cellulaires

- ROR, Rotavirus, VZV, Polio, HAV, rage...

- **Inconvénients**

Allergie : composants résiduels du milieu de culture, conservateurs, stabilisateurs (oeuf, gélatine, antibiotiques, ...)

Pathogènes contaminant les cultures



>100 millions d'oeufs/an aux USA pour la grippe

Vaccins inertes sous-unitaires

- Toxines bactériennes inactivées ⇒ diphtérie/tétanos
- Antigènes totaux ou purifiés
 - ⇒ vaccin coqueluche acellulaire; grippe
 - ⇒ polysaccharides capsulaires: les Ac générés permettent l'opsonisation des bactéries et leur phagocytose (pneumocoque/méningocoque)
- Peptides synthétiques
 - ⇒ stimulent faiblement le système immunitaire => adjuvants nécessaires
 - ⇒ haemophilus conjugué
- Antigènes recombinants
 - ⇒ VHB, HPV

Vaccins inertes sous-unitaires

Ag recombinant

- Seul le/les gènes d'intérêt sont exprimés
- **Hépatite B** : levures ou cellules de mammifère transformées par un plasmide codant l'AgHBs
- **HPV** : levures ou baculovirus codant L1 et L2 (protéines de capside) qui sont capables d'autoassemblage
- Avantages
 - Simplicité de production
 - Sécurité (pas d'agent infectieux)
- Inconvénients
 - Peu immunogène
 - Adjuvants nécessaires

Efficacité vaccinale

= % réduction de l'incidence de l'infection dans la population vaccinée comparée à la population non vaccinée

- Immunogénicité vaccinale (réponse humorale/cellulaire)
- Il n'y a pas toujours de corrélation entre immunogénicité et efficacité vaccinale

Effacité vaccinale

Exemple de quelques maladies aux USA

*Nombre de cas avant et après mise en place de certaines vaccinations exemple des USA.
Notice to Readers: Final 2003 Reports of Notifiable Diseases. MMWR 2004;53(30):687*

	Cas/an avant vaccination	Cas/an en 2003	Décroissance annuelle
Diphtérie	175885	1	99.9%
Tétanos	1314	20	98.5%
Polio	16316	0	100
Rougeole	503282	56	99.9%
Rubéole	47745	7	99.9%
Oreillons	152209	231	99.9%
Coqueluche	147271	11647	92.1%

Associations vaccinales

Objectifs: simplifier le calendrier vaccinal et diminuer le nombre d'injections

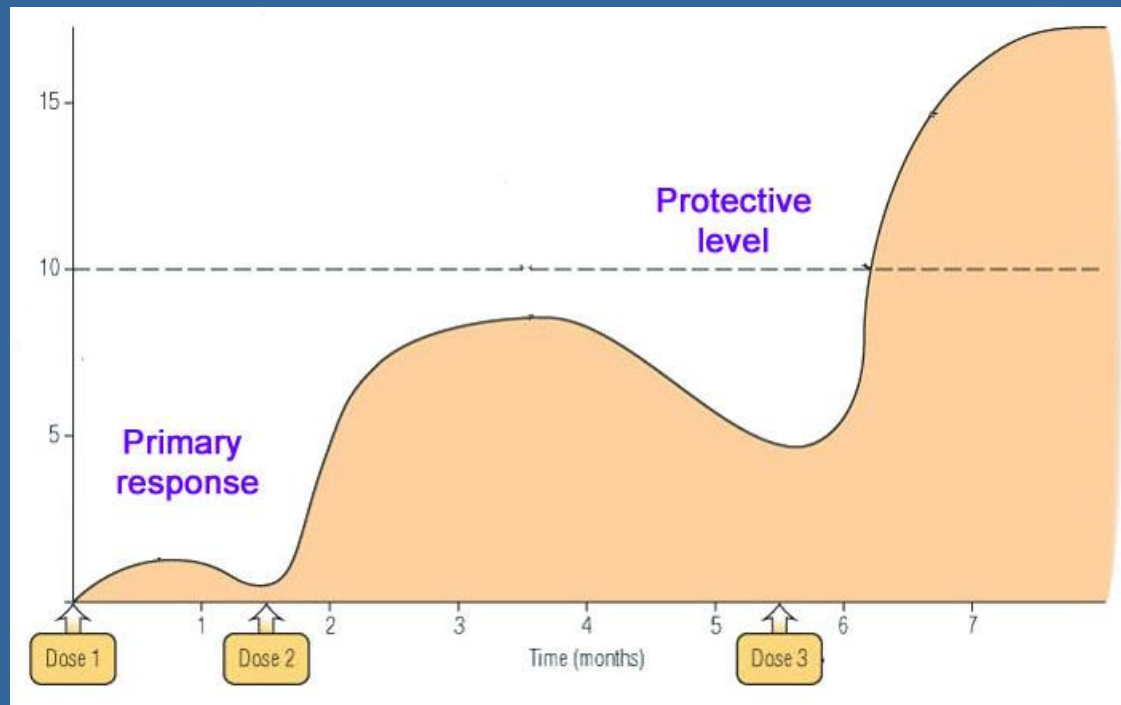
- Vaccinations combinées
 - Mélangées d'avance ou au moment de l'emploi dans la même seringue
 - Souvent DTPolio +/- Coq +/- Hb +/- VHB
 - Dans les deux premières années de vie: 39 injections réduites à 9 !!

Associations vaccinales

- Un vaccin inactivé peut être associé à d'autres vaccins inactivés, vivants atténués ou polysaccharidiques
- Un vaccin vivant atténué peut être associé à d'autres vaccins vivants, le même jour, sinon un intervalle de 1 mois entre les 2 vaccins doit être respecté

Pourquoi des rappels?

- Rappels vaccinaux $\Rightarrow$ augmentation du titre d'anticorps
Nécessaires pour la plupart des vaccins inertes



Stratégies vaccinales

Immunisation sélective

Protéger les sujets à risque d'infection ou à risque d'infection grave

Vaccination de masse

- Eradiquer
 - Disparition de l'agent infectieux (ex. variole)
- Eliminer
 - Disparition de l'agent infectieux de certaines régions du monde (ex. rougeole/rubéole/polio)
- Contrôler
 - Agent infectieux toujours présent, mais ne constitue plus un pb de santé publique (ex. tétanos)

Vaccination préventive

- Seuls vaccins obligatoires en France en population générale => diphtérie, tétanos et polio
- Recommandations particulières visant à protéger des sujets plus exposés (HBV en hémodialyse, ...) ou à risque de faire des formes graves (HAV sur hépatopathie chronique, ...)
- Vaccins obligatoires chez les personnels de santé: HBV et BCG

Vaccination post-exposition

- Hépatite B: Nouveaux-nés de mère porteuse d'AgHBs, **Sérovaccination impérative**
- Hépatite A: sujets contacts dans les 14j du début des signes du cas index
- Rage: sérovaccination dans les centres anti-rabiques agréés
- VZV et Rougeole: dans les 72h suivant le contact si risque de forme grave
- Méningocoque C: 1 dose au contact d'un cas

Contre-indications les vraies

VACCINS VIVANTS

- Déficit immunitaire
- Traitement immunosuppresseur – corticothérapie à dose élevée - radiothérapie
- Grossesse
- Encéphalopathie – ATCD neurologiques
- Maladie maligne évolutive
- N-né nés de mère VIH tant que l'infection VIH n'est pas exclue

COQUELUCHE

- Affections neurologiques évolutives

Contre-indications les fausses

- ATCD ictère néo-natal
- Asthme
- Mucoviscidose
- Maladies respiratoires chroniques
- Maladies cardiaques congénitales
- Syndrome de Down
- Maladies neurologiques non évolutives
- Malnutrition
- Prématurés et faible poids de naissance
- Néphropathies
- Diarrhée
- Traitement antibiotique
- Corticoïdes à faible dose
- ATCD coqueluche, rubéole, oreillons, rougeole
- Dermatoses, eczéma
- Enfant nourri au sein

Calendrier vaccinal

- Loi du 9 août 2004
« la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de Santé Publique »

<http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal>

- Mis à jour chaque année
- La stratégie vaccinale tient compte
 - des données épidémiologiques
 - du rapport bénéfice/risque individuel et collectif
 - d'études médico-économiques
 - des orientations générales de l'OMS en matière d'élimination de certaines maladies: rougeole en Europe, rubéole et poliomyélite dans le monde.



2016

calendrier simplifié des vaccinations

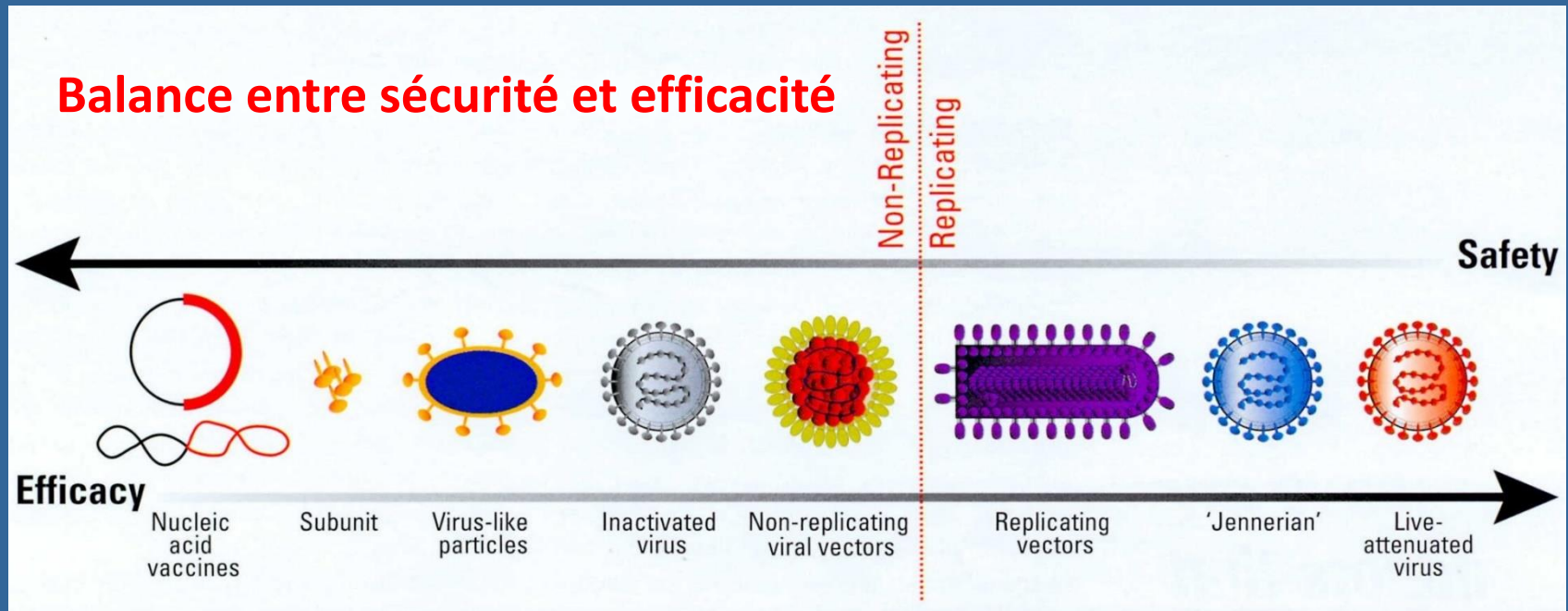
[illegible]

Calendrier vaccinal à Mayotte

2016

Age	Calendrier général	Calendrier Mayotte
Naissance	BCG n-né à risque	BCG VHB
2 mois	DTCaP, Hib, VHB, PnC	DTCaP, Hib, VHB, PnC
4 mois	DTCaP, Hib, VHB, PnC	DTCaP, Hib, VHB , PnC
11 mois	DTCaP, Hib, VHB, PnC	DTCaP, Hib, VHB, PnC
12 mois	ROR, meningo C	ROR, meningo C
16-18 mois	ROR	ROR

Problématique de la vaccination



Surveillance des vaccins par l'ANSM:

<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Surveillance-des-vaccins-politique-vaccinale>

Bilans de pharmacovigilance et points d'information

Les allergies sont rares

Risque d'anaphylaxie lors d'une vaccination
(nombres de doses pour un rash observé)

Vaccins	Risque d'anaphylaxie	Références
Diphtérie-tétanos-poliomyélite	8,6/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Rougeole-oreillons-rubéole	3,5-14,4/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Hépatite B	1,1/million de doses	Bohlke et coll., Pediatrics 2003
Fièvre jaune	4,2/million de doses	Kelson et coll., J Allergy Clin Immunol 1999
Influenza	0,24/million de doses	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999
Encéphalite à tique	0,8-2,4/million de doses	Zent et coll., Vaccine 2004

Les adjuvants

Quels bénéfices pour quels risques?

= constituant du médicament
directive 2001/83/EC

« l'incorporation d'adjuvants aux formulations des vaccins a pour but **d'augmenter, d'accélérer et de prolonger la réponse immunitaire spécifique recherchée aux antigènes vaccinaux** »

La réponse immunitaire

Pathogène

Bactérie, virus,
parasite,
champignons

Immunité innée

Phagocytose des pathogènes



Tissus



Débris

Cellule
dendritique

pathogène

Macrophage

Peptide
antigénique

Périphérie

Migration des cellules
dendritiques par la lymphe et
digestion du pathogène en
peptides antigéniques

Immunité adaptative

Présentation des
peptides antigéniques
via les molécules de
CMH I et II aux
lymphocytes T CD4 et
CD8

CD8

CMH+peptide
antigénique

LT

LT
helper
CD4

Activation des
lymphocytes T
cytotoxiques
via la cytokine
th1

LT

cytotoxique

LB

th2

Activation
des LB en
plasmocytes
via les
cytokines th2

Plasmocyte
producteur
d'anticorps

Migration des
cellules T vers le
site de
contamination

Réponse
Cellulaire

Réponse
Humorale

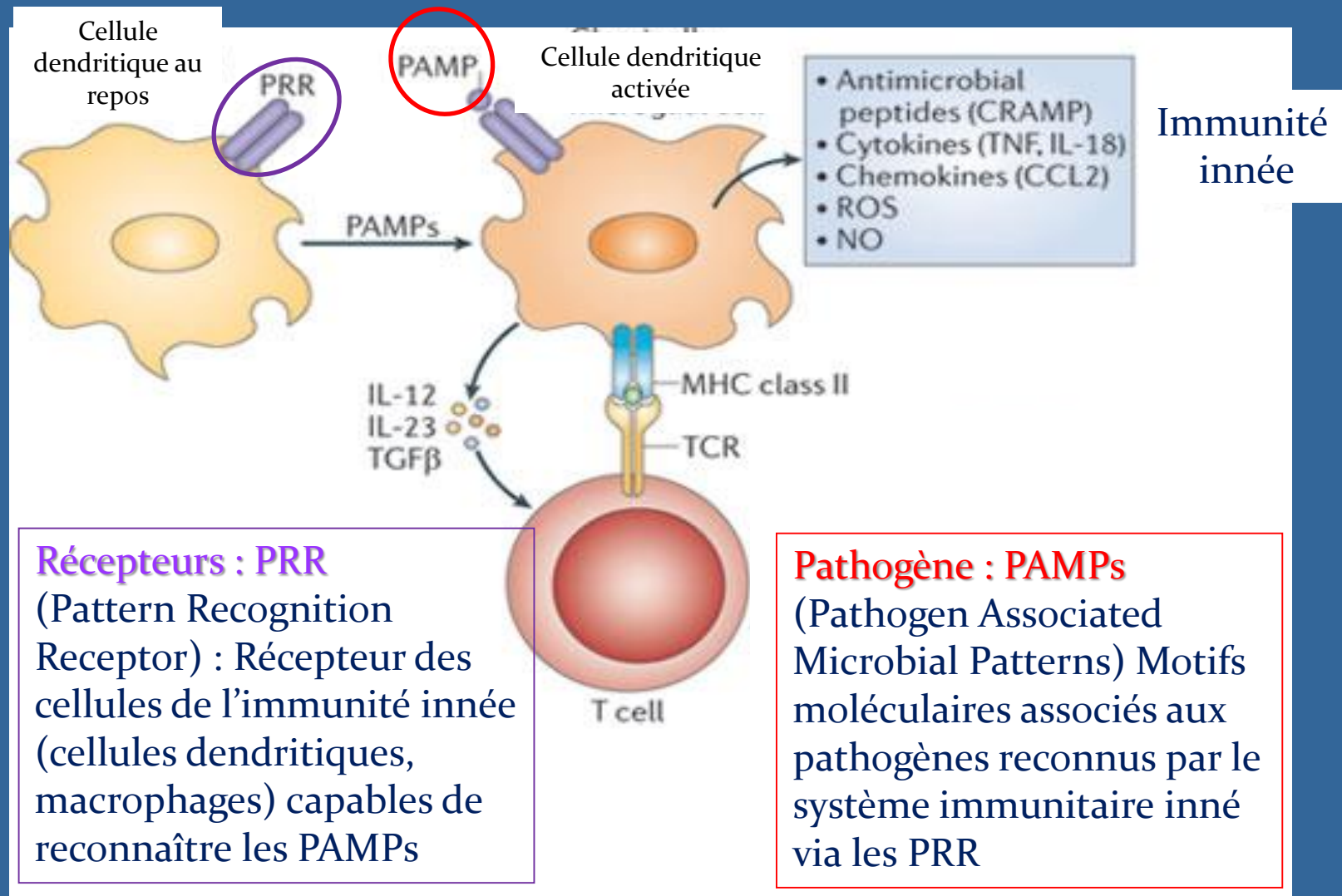
Migration des
Ac vers le site
de
contamination

Ganglions lymphatiques



Activation des cellules dendritiques

Jules HOFFMANN
Prix Nobel 2011



Association du **PAMP** sur le **PRR** => activation des cellules de l'immunité innée (phagocytose, émission de cytokines)

Comment agissent les adjuvants?

Contrairement aux vaccins vivants, les vaccins sub-unitaires (anatoxines D ou T, Ag HBs) ou inactivés sont dépourvus de PAMPs (en partie dénaturés lors du processus d'inactivation)

=> Les adjuvants en activant les PRR permettent de compenser l'absence de PAMPs dans les vaccins sub-unitaires ou atténués

Les raisons immunologiques d'ajouter un adjuvant

- Accroître la réponse immune en population générale
- Permettre une réponse chez les personnes ayant un système immunitaire altéré (personnes âgées, immunodéprimés)
- Réduire la quantité d'antigène nécessaire et le nombre d'injections

Les différents adjuvants

- Flagelline
- Saponines
- Adjuvants huile dans l'eau (exemple: squalènes)
- ISCOM (nanoparticules composées de cholestérol, phospholipides et saponines)
- MPL (monophosphoryl lipid A)
- Poly-IC
- CpG, Imiquimod
- ISS
- Ampligen
- **Aluminium +++ (90%)**
- Association d'adjuvants (ex: ASo_4 : MPL + Al utilisé pour l'HBV et l'HPV)

Vaccins bactériens

Nom du vaccin	Laboratoire	Aluminium	Autres adjuvants
<i>Vaccins méningococciques C conjugués</i>			
Méningitec	Pfizer	Phosphate	
Menjugatekit	Novartis	Hydroxyde	
Neisvac	Baxter	Hydroxyde	
<i>Vaccin méningococcique B</i>			
Bexsero	Novartis	Hydroxyde	
<i>Vaccin pneumococcique conjugué</i>			
Prevenar 13	Pfizer	Phosphate	
<i>Vaccin tétanique Pasteur</i>			
	Sanofi Pasteur MSD	Hydroxyde	

Vaccins viraux

Nom du vaccin	Laboratoire	Aluminium	Autres adjuvants
<i>Vaccin hépatite B</i>			
Engerix HBVAXPRO	GSK Sanofi Pasteur MSD	Hydroxyde Sulfate d'hydroxyphosphate	
<i>Vaccins hépatite A</i>			
Avaxim Havrix	Sanofi Pasteur GSK	Hydroxyde Hydroxyde	
<i>Vaccin contre l'encéphalite à tiques</i>			
Ticovac Encepur	Baxter Novartis	Hydroxyde Hydroxyde	
<i>Vaccin contre l'encéphalite japonaise</i>			
Ixiaro	GSK	Hydroxyde	
<i>Vaccin contre les infections à papillomavirus</i>			
Cervarix Gardasil	GSK Sanofi Pasteur MSD	Hydroxyde Sulfate d'hydroxyphosphate	MPL A
<i>Vaccins combinés hépatite A et B</i>			
Twinrix	GSK	Hydroxyde + phosphate	

Vaccins bactériens et viraux associés

Nom du vaccin	Laboratoire	Aluminium	Autres adjuvants
<i>V. diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio, contre infection à H. influenzae type B, hépatite B</i>			
Infanrix Hexa	GSK	Phosphate + hydroxyde	
<i>V. diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio, contre infection à H. influenzae type B</i>			
InfanrixQuinta	GSK	Hydroxyde (0,5 mg/dose)	
Pentavac	Sanofi Pasteur MSD	Hydroxyde (0,3 mg/dose)	
<i>V. diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio</i>			
Infanrix tetra	GSK	Hydroxyde (0,5 mg/dose)	
Tetravac acellulaire	Sanofi Pasteur	Hydroxyde (0,3 mg/dose)	
Boostrixtetra	MSD	Hydroxyde + phosphate	
Repevax	GSK Sanofi Pasteur MSD	Phosphate	
<i>V. diphtérie, tétanos, polio</i>			
Revaxis	Sanofi Pasteur MSD	Hydroxyde	

Adjuvants à base d'aluminium

- Majorité des antigènes vaccinaux => adsorbés sur précipités d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium
- Composition particulière => favorise le dépôt prolongé des Ag vaccinaux dans les tissus lymphoïdes (élément essentiel à l'induction de la voie Th2)
- Pourrait également stimuler la voie Nalp3 inductrice de la production de cytokines (IL1, IL8)

Les adjuvants aluminiques

Les atouts

- 80 ans d'expérience  des milliards de doses injectées !
- Tolérance considérée excellente par les autorités internationales
- Adjuvant de choix pour les vaccins contre les infections nécessitant des taux élevés d'anticorps pour leur prévention

Les adjuvants aluminiques

Les limites

- Peu d'action pour la production d'anticorps contre de petits peptides (typhoïde, grippe)
- N'induisent pas de réponse cellulaire (ex: mycobactéries)

Les adjuvants aluminiques

Les effets indésirables

- Granulomes au point d'injection
- Tuméfactions étendues, pseudo-phlegmoneuses mais bénignes
- Myofasciite à macrophages ??

Myofasciite à macrophages (MFM)

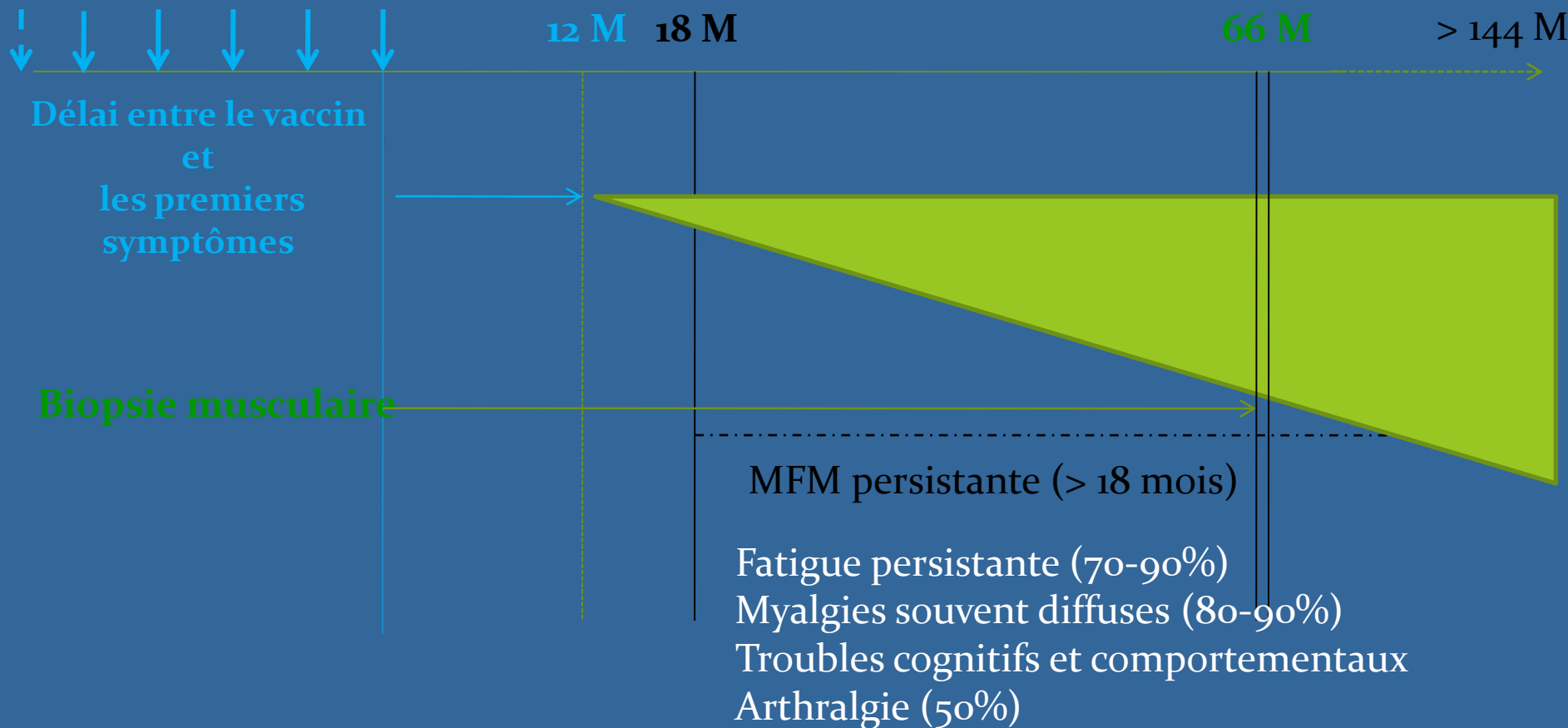
- Entité histologique découverte en 1993
- Première description scientifique en 1998 (GERMMAD)* dans des biopsies musculaires deltoïdiennes effectuées chez des patients investigués essentiellement pour myalgies diffuses
- Lien entre MFM et Al en 2001 :
mise en évidence de l'Al au sein des inclusions intra-cytoplasmiques des macrophages (relation avec des injections de vaccin contenant des adjuvants aluminiques)

NB la présence de granulomes à aluminium dans les muscles où on injecte le vaccins est connue depuis 1982 (*Muscle granulomas following intramuscular injection. Muscle Nerve 1982*)

* GERMMAD: Groupe d'études et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires

Myofasciite à macrophages (MFM)

Injection d'hydroxyde d'Al
Moyenne: 5,2



Myofasciite à macrophages (MFM)

L'escalade...

- 2001: lien avec la vaccination: 50 MFM (pas de groupe contrôle) tous ont reçu des vaccins contenant de l'Al **dans les 8 ans** (*Macrophagic myofasciitis lesions assess longterm persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001*)
- Maladie neuromusculaire associée à une atteinte du SNC (inclusions de patients présentant des pathologies parfaitement authentifiées dont SEP)
- « Démonstration » de troubles cognitifs chez les patients atteints de MFM (pas de groupe témoin) (*Long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. J Inorg Biochem 2009*)
- Migration de l'aluminium vaccinal dans le cerveau, théorie du « cheval de Troie » - aucune publication scientifique

Myofasciite à macrophages (MFM)

Troublant ...

- 1000 cas de MFM en France (dont 457 suivis par la même équipe) vs 10 observations d'adultes publiées dans la littérature internationale (France exceptée)
- Peu de cas chez les enfants (33 cas publiés, la plupart avec une pathologie identifiée sans lien) les plus exposés aux vaccins contenant de l'Al
- Aucune polémique dans les autres pays (malgré lobbies antivaccinaux)

Myofasciite à macrophages (MFM)

Que peut-on en penser?

➤ Étude de rapports :

- Workshop on Aluminium in vaccines. Porto Rico 11-12 May 2000
- Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ? Rapport de l'Académie nationale de médecine
- Aluminium et vaccins. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique 11 juillet 2013
- Les adjuvants vaccinaux: une question controversée. OPECST, 22 mai 2014

➤ Auditions :

- Cliniciens, épidémiologistes, galénistes, immunologistes, pharmacologues, toxicologues
- Association de malades

Académie nationale de Pharmacie



Rapport

de l'Académie nationale de Pharmacie

« *Les adjuvants aluminiques :
le point en 2016* »

Myofasciite à macrophages (MFM)

Les certitudes

- **la lésion de myofasciite à macrophages est une réalité:**
existe chez toute personne vaccinée avec un vaccin contenant un adjuvant (Al)
- **Aucun argument** rationnel ne permet d'incriminer une quelconque **toxicité** qui résulterait de la **libération de nanoparticules d'Al**
- **Le syndrome clinique** associé à la MFM n'a été rapporté que chez **quelques centaines de patients** alors que des milliards de doses de vaccins avec adjuvants Al ont été administrés
- **En dehors de la France le syndrome de MFM** n'a été qu'**exceptionnellement** rapporté
- **Cette pathologie n'est, sauf exception, décrite que chez l'adulte** (essentiellement des femmes aux alentours de 40 ans) alors que les nourrissons et les enfants ont reçu de très nombreux vaccins)

Myofasciite à macrophages (MFM)

Les incertitudes

Rôle de l'âge ?

Rôle des pathologies associées ?

Susceptibilité génétique ?

Exposition à l'aluminium non vaccinal ou à d'autres métaux ?

Adjuvants

Principales conclusions

Académie nationale de Pharmacie



Rapport

de l'Académie nationale de Pharmacie

« **Les adjuvants aluminiques :**
le point en 2016 »

- souligne que l'utilisation d'un adjuvant est indispensable à l'efficacité d'un grand nombre de vaccins en renforçant l'immunité protectrice à l'égard de l'infection ciblée par la vaccination, tout en permettant de limiter la quantité d'antigène administrée ;
- constate que les adjuvants aluminiques sont utilisés dans une majorité de vaccins commercialisés dans le monde et retenus par les Pharmacopées européenne et américaine ;
- rappelle qu'il n'existe pas d'alternative à court terme aux adjuvants aluminiques du fait que la sécurité d'autres adjuvants actuellement en développement n'est, aujourd'hui, pas démontrée ;
- soutient la recherche concernant de nouveaux adjuvants ;
- constate que, même si certaines manifestations cliniques sévères ont pu être associées à des injections vaccinales, aucun lien de causalité n'a pu être établi, à ce jour, avec les adjuvants aluminiques, d'autant que ces manifestations paraissent limitées dans le temps (non identifiées avant 1990 et semblant en extinction depuis 2012) et dans l'espace (la France a cumulé la quasi-totalité des cas décrits dans le monde) ;
- est favorable à ce que des travaux expérimentaux rigoureux soient réalisés pour tenter d'évaluer la réalité de la responsabilité des adjuvants aluminiques dans les manifestations cliniques observées chez certains patients puisque, à ce jour, aucune étude épidémiologique n'a pu être conduite sans biais ;
- souligne l'importance de prendre en compte le complexe antigène-adjuvant dans ces travaux expérimentaux.

Adjuvants aluminiques

Conclusions

- Retirer l'Al des vaccins reviendrait à arrêter la plupart des vaccinations
- Des alternatives existent mais
 - prendraient des années
 - Il est douteux que les firmes fabriquent des vaccins spécifiques pour la France...
 - Il n'est pas certain que des adjuvants alternatifs aient un aussi bon profil de tolérance...

Qui peut vacciner?

- Médecins
- IDE sur prescription médicale (sauf grippe)
- Sages-femmes
- Pharmacien (vaccination grippe – expérimental pour 3 ans – oct 2016)

Sages-femmes et vaccination

- Le droit de **pratiquer** (arrêté d'Août 2016)
- Et le droit de **prescrire** (arrêté d'Août 2016)
- sous forme associée ou monovalente les vaccins **tétanos**, **diphtérie**, **poliomyélite**, **coqueluche** (vaccin acellulaire), **rubéole/rougeole/oreillons**, **hépatite B**, **grippe** chez la femme
- Le BCG et VHB chez nouveau-né

MAIS

- ♦ 1/2 des SF ne savaient pas que la prescription du vaccin anticoquelucheux à la femme en suites de couches était de leurs compétences
- ♦ 2/3 des SF ne savaient pas que les parents étaient les premiers contamineurs
- ♦ 3/4 des SF ne connaissaient pas ces recommandations
- ♦ 2/3 des SF ne savaient pas que l'AM n'était pas une CI à la vaccination
- ♦ 1/3 des SF ne savaient pas que la vaccination anticoquelucheuse de la femme en suites de couches était de leurs compétences
- ♦ Plus de 90% des SF interrogées n'appliquaient jamais ces recommandations
- ♦ Les SF qui connaissaient les recommandations vaccinales de 2004 ne les appliquaient pas davantage que les SF les ignorant

Conclusion

- La vaccination reste la clé pour un contrôle efficace et global des infections virales
- Le HCSP émet régulièrement des avis:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports?Annee=&Langue=&Type=a&MCo=416&MC1=416+&MC2=>
- Informer pour faire adhérer:
Un site grand public: <http://vaccination-info-service.fr>

