

# Les vaccinations



dossier coordonné par

## **Daniel Floret**

Professeur de pédiatrie,  
université Claude Bernard Lyon1,  
hôpital Femme-Mère-Enfant,  
Bron, président du Comité  
technique des vaccinations

## **Didier Tornay**

Sociologue, chargé de recherche,  
INRA-RITME (UR 1323),  
membre du Comité technique  
des vaccinations

**E**n France, comme dans le monde, la vaccination est l'un des meilleurs outils pour prévenir les maladies infectieuses graves. Les vaccins, par rapport à d'autres médicaments, sont spécifiques. En effet ils sont administrés à des personnes *a priori* en bonne santé afin de les préserver d'une affection, mais également afin d'éviter la propagation de la maladie à l'ensemble de la population. Depuis 1970, la politique vaccinale française a été modifiée : les nouveaux vaccins ne sont plus obligatoires en population générale, mais sont recommandés. Ils ne sont pas pour autant moins utiles.

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique prévoit que « *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 la santé publique* ».

Ce dossier se propose d'expliquer les enjeux et l'intérêt de la vaccination. Un regard rétrospectif sur les grandes avancées en matière de santé (non linéaires, ponctuées de tâtonnements voire d'erreurs parfois dramatiques) qu'ont permis l'invention et la mise au point des vaccins. Le rôle des institutions, les méthodes utilisées, depuis la recherche jusqu'aux décisions de recommandations de vacciner telles ou telles populations à des périodes définies de leur vie où sur un territoire particulier. Un tour d'horizon est également fait sur l'histoire des mouvements antivaccinaux, leurs thèses et les réponses que leur donnent les scientifiques. Enfin et parce que certaines maladies, qui pourraient aisément disparaître grâce à la vaccination, tuent encore des millions de personnes dans le monde, ce dossier présente un panorama des politiques et aides internationales pour aider les pays en développement à vacciner leurs populations. 🌸

## **14 Les déterminants de la politique vaccinale**

### **14 De l'inoculation à la vaccination**

*Anne-Marie Moulin*

### **16 De l'obligation vaccinale à la recommandation**

*Didier Tornay*

### **18 Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements**

*Daniel Floret*

### **21 De l'utilisation de la modélisation : l'exemple de la varicelle**

*Daniel Lévy-Bruhl, Isabelle Bonmarin, Jean-Claude Desenclos*

### **22 Recherche publique et privée autour des vaccins en France**

*Odile Launay*

### **25 Les bases immunologiques de la vaccination**

*Brigitte Autran*

### **27 La rougeole : comparaisons internationales**

*Daniel Floret*

## **31 Perception des médecins et organisation d'une campagne locale**

### **31 Perception de la vaccination par les médecins généralistes**

*Christine Jestin, Arnaud Gautier*

### **34 Organisation d'une campagne de vaccination locale : l'exemple de Dieppe**

*Sabine Henry, Corinne Leroy, Jean-Philippe Leroy*

## **37 Danger et risques des vaccins : mythes et réalités**

### **37 La pharmacovigilance des vaccins**

*Alexis Jacquet, Shéhérazade Ouaret, Carmen Kreft-Jaïs*

### **39 Les « périls » associés aux campagnes de vaccination**

*Anne-Marie Moulin*

## **41 Tribunes**

### **41 Se mobiliser pour ou contre les vaccins**

*Didier Tornay*

### **43 Comment faire de la pédagogie autour du vaccin ?**

*Daniel Floret*

### **46 Permettre l'accès à la vaccination des populations des pays en développement**

*Kamel Senouci, Alfred Da Silva*

## **48 bibliographie**



# Les déterminants de la politique vaccinale

**Comment fonctionnent les vaccins ? Comment et pourquoi prend-on la décision de vacciner une population ? Quels sont les procédures et le rôle des institutions aboutissant à une recommandation vaccinale ?**

## De l'inoculation à la vaccination

**Anne-Marie Moulin**  
Médecin, agrégée de philosophie, directrice de recherche, CNRS-SPHERE, UMR7219, Paris-VII

**S**tratégie de santé publique communément admise, la vaccination a hérité d'une histoire héroïque substituant la prévention au traitement et la masse à l'individu. Les vaccins représentent aujourd'hui un outil privilégié pour les programmes visant la disparition de fléaux et la résolution des inégalités de santé nationales et internationales.

L'histoire de la vaccination peut se résumer à un pari audacieux sur la capacité des organismes, et du corps humain, de mieux se défendre contre une maladie après une rencontre programmée par l'art médical. C'est le vaccin contre la variole qui a amorcé une trajectoire tendue vers sa fin, l'éradication des maladies, y compris celles qui arriveraient sans être attendues. Dans le sillage, des vaccins sont nés, ont disparu ou se sont transformés, d'autres se profilent à l'horizon. Retour sur une histoire à la double matrice politique et scientifique, dont l'actualité ne se dément pas, mais qui est loin d'avoir suivi un cours harmonieux et progressivement cumulatif.

### De la variolisation à la vaccine

La variole est une maladie facile à diagnostiquer avec ses pustules sur tout le corps, hautement contagieuse et fournissant, d'observation courante, une protection à ceux qui survivent à ses atteintes. Des rituels prophylactiques ont été décrits en plusieurs points du

globe, mais c'est en Chine qu'on identifie avec le plus d'assurance les traces d'une « variolisation » préventive, vers le XVI<sup>e</sup> siècle. Une première méthode consistait à insuffler dans les narines une poudre de pustules. La deuxième procédait par insertion (« inoculation ») de pus varioleux sous la peau avec une aiguille. Des femmes perçant les pustules des enfants pour hâter la guérison avaient peut-être ainsi découvert l'art d'obtenir à volonté des varioles *a minima*. Ce dernier procédé suivit la route de la soie dans l'Empire ottoman, pour de là passer en Europe où il enthousiasma l'élite des Lumières (lire Voltaire!) [38].

L'inoculation de la variole avait son efficacité mais aussi ses dangers. Edward Jenner lui substitua en 1798 celle d'une affection de la vache (*vacca* en latin, d'où vaccine et vaccination) conférant une « immunité croisée » contre la variole. C'est cette vaccine antivariolique, mise en place par les États au XIX<sup>e</sup> siècle, qui aboutira à l'éradication de la maladie [12]. Mais l'aventure des vaccins ne fait que commencer [35].

### La vaccination générique

La vaccination (inoculation de la vaccine) tirait parti de l'existence d'une maladie animale protégeant spontanément contre la variole. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, avec le développement de la microbiologie, il devient possible

*Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.*

d'isoler chez les malades des germes, de les cultiver et de les modifier en laboratoire, pour atténuer leur virulence et les inoculer à des fins prophylactiques.

En 1881, Louis Pasteur inventa, coup de chapeau à Jenner, le terme général de vaccin pour désigner les « virus vaccins » atténués artificiellement. Il anticipait clairement, ne disposant encore que de deux produits à usage vétérinaire. En 1885, le premier de la lignée, le vaccin contre la rage, dont l'application à Joseph Meister fut à l'origine de l'Institut Pasteur, ne répondait pas vraiment au modèle : un vaccin à base non pas de cultures microbiennes mais de moelles de lapin supposées contenir le germe introuvable (virus non isolable avec les moyens de l'époque), un vaccin curatif appliqué après morsure infectante. Mais le programme général était lancé. Vaut-il mieux atténuer la virulence des germes par chauffage, par divers agents chimiques ou par passage en série chez des animaux, ou tuer les bactéries, ou modifier les toxines qu'elles sécrètent dans le milieu de culture ? La première génération pastoriennne explore toutes les directions [2].

Un premier vaccin (tué) contre la typhoïde sert dans la guerre de tranchées en 1914. Le BCG de Calmette et Guérin est un bacille tuberculeux bovin modifié par repiquages sur le milieu de culture pendant plusieurs années. Weill-Hallé l'utilise pour la première fois en 1922 sur un nouveau-né de famille tuberculeuse. L'usage s'en répand dans les réseaux médicaux, mais l'immunité procurée est difficile à évaluer, s'agissant d'une maladie qui peut évoluer sur plusieurs années. À la même époque, aux États-Unis, un vaccin utilisant la toxine diphtérique (neutralisée par l'antitoxine) éveille l'espoir d'une disparition de la maladie infantile. Il est relayé par la seule toxine formolée à partir de 1926. Le vaccin contre le tétanos repose sur le même principe. Puis le vaccin contre la coqueluche responsable de l'accès de toux mortel (bactéries tuées) est découvert vers 1930. La vaccination apparaît comme un procédé d'immunisation aisé à déployer collectivement, économique et efficace qui, avec les différentes mesures d'obligation, prend l'allure d'un rendez-vous avec l'État et les autorités sanitaires, à la naissance, à l'école ou au moment de la conscription.

### Les vaccins viraux

Après les bactéries et leurs toxines, les virus. À partir de 1949, des milieux vivants cellulaires (John Enders) permettent de les cultiver et d'entamer un nouveau chapitre de la vaccination. La poliomyélite est une maladie virale qui tue et estropie les enfants d'âge scolaire. Confrontés à l'épidémie de 1952, les dirigeants américains font le choix du type de vaccin tué injectable préparé par Jonas Salk. Le premier essai clinique véritablement de masse se déroule dans les villes américaines, entre 1954 et 1956, dans un climat électrique. Quand on parle argent, Salk réplique : « *on ne brevète pas le soleil !* ». Outil privilégié de la santé publique, le vaccin échapperait-il à la logique commerciale ? L'Union soviétique

entre en rivalité et obtient un succès comparable avec le prototype dû à un autre Américain, Albert Sabin, un vaccin vivant atténué administré par la bouche. Lequel est le bon ? La France, pour sa part, a adopté la variante Lépine du vaccin Salk. Le débat fait rage avant d'établir les avantages et inconvénients respectifs.

À la Libération, devant l'asymétrie choquante entre pays pauvres et nantis, l'OMS choisit le vaccin de masse comme la meilleure stratégie face aux maladies infectieuses. L'Unicef (United Nations Children's Fund), fondé en 1949, se charge de diffuser le Programme étendu de vaccination (PEV) en 1974. Il contient cinq vaccins (diphtérie-tétanos-coqueluche-polio plus BCG), auxquels s'ajoutera la rougeole, autre maladie virale ayant trouvé son vaccin. La conférence d'Alma-Ata, au Kazakhstan, en 1978, désigne la vaccination comme un élément clé des « soins de santé primaires » prioritaires dans les pays pauvres, en raison de son « universelle » applicabilité, de son faible coût et de sa propagation aisée par des équipes formées sur le tas.

### La multiplication des vaccins

Grâce aux cultures cellulaires, des vaccins s'adressent à d'autres affections virales de l'enfance : rougeole (1962), oreillons (1967), rubéole, (1969) varicelle (1974). La rubéole est une maladie fort éloignée de la variole, souvent inapparente, cliniquement bénigne mais notable par le risque de malformations fœtales chez la femme enceinte. Aux États-Unis, le souci de limiter les avortements indus a pressé l'adoption d'un vaccin proposé aux seules fillettes, rompant avec le modèle habituel de distribution. Le vaccin inactivé contre la grippe, lui, lancé dans les années 1970, est plutôt destiné aux personnes âgées, à l'immunité fragile (jusqu'à ce que la perspective d'une pandémie en 2009 fasse réviser les indications).

Malgré les espoirs déçus par la recherche dans des domaines comme les maladies parasitaires (paludisme, bilharziose) en dépit de son ancienneté (bouton d'Orient par exemple), la vaccination continue à élargir son domaine pathologique. Ces dernières années ont vu la réapparition de vaccins anticancéreux, abandonnés il y a un siècle, qui s'adressent à des infections induisant les cancers. Le premier a été le vaccin contre le virus de l'hépatite B, responsable de tumeurs du foie. Il a été le premier vaccin recombinant, produit par génie génétique (une séquence codant pour l'enveloppe virale a été introduite dans une cellule). Le vaccin contre les cancers du col de l'utérus est dirigé contre les papillomavirus, source d'infections sexuellement transmissibles. Le vaccin contre *Helicobacter pylori* vise la prévention des ulcères digestifs. La stratégie contre les maladies aiguës de l'enfance s'est retournée contre les maladies chroniques, cancéreuses, inflammatoires et peut-être bientôt dégénératives. Après des déboires initiaux, un vaccin contre les rotavirus, des diarrhées infantiles qui sont une cause majeure de mortalité infantile dans le tiers-monde, est enregistré. Des vaccins antiméningo-



## Les vaccinations

coque et antipneumocoque sont disponibles. Un vaccin anticonceptionnel est à l'essai.

Le calendrier vaccinal s'enrichit, mais complique aussi le travail des dispensaires et la concertation entre la famille et le pédiatre. Des formules de vaccins multi-conjugués ne facilitent pas la sélection individuelle de tel ou tel vaccin. Le front uni du soutien à une stratégie vaccinale comprise et admise par tous s'effrite. Dans les pays du Nord, l'argument de la solidarité, voire du sacrifice, et de la bienfaitante immunité de « troupeau » (*herd immunity*) faiblit face à la revendication de la liberté individuelle, appuyée sur des arguments scientifiques inédits. La génétique illustre la diversité des individus répondant inégalement à la stimulation antigénique. Ils sont d'autre part exposés à des risques différents en fonction d'un mode de vie qui engage leur responsabilité. Le public s'est familiarisé avec les « vaccins à la carte », qui font partie de la médecine des voyages, et rêve de vaccins planifiés en fonction du profil génétique personnel que la publicité des firmes leur propose sur Internet. La multiplication des cibles des vaccinations brouille leur image et instille un doute à l'égard de la puissante industrie vaccinale qui semble alimenter une roue sans fin, d'autant que le bas prix des vaccins cesse d'être leur meilleur argument.

Quant aux pays du Sud, ils se trouvent doublement frustrés, ne disposant pas toujours des vaccins adaptés aux souches locales (cas de la méningite). Les vaccins voient leur prix s'envoler. L'idée de faire des vaccins un « bien public global », soustrait au marché, fait long feu. De plus, pour nombre de parasitoses tropicales (maladie du sommeil, maladie de Chagas), la recherche stagne faute de débouchés. Des fondations comme celle de Bill Gates aident les pays à acquérir les vaccins derniers-nés de l'industrie [40], mais ceux-ci contestent

un choix qu'ils n'ont pas fait eux-mêmes. En matière de prévention, en effet, la vaccination ne détient pas l'exclusivité face à d'autres interventions possibles sur l'environnement ou sur les comportements; il existe aussi des alternatives thérapeutiques.

### Peut-on évaluer le pari historique de la vaccination ?

On le voit, l'histoire des vaccins est loin d'avoir connu un cours linéaire et harmonieux, et les vaccins ont beaucoup divergé de la piste indiquée par la variole. La stratégie de la vaccination reste une tradition admise en santé publique [35]. Cependant, à la question de l'utilité historique de la vaccination au cours de l'enquête Canvac en 2004, 18 % des Français ont répondu par la négative. Il est donc important de faire l'effort d'évaluer le passé et de moderniser la version courante, presque mythique, de l'odyssée vaccinale (« *vaccine narrative* ») [26], qui tend à lisser doutes et interrogations. En d'autres termes, il faut tenter d'évaluer le pari vaccinal dans l'Histoire et s'interroger sur sa poursuite, d'autant qu'on s'attaque à des cibles de plus en plus difficiles, dont le VIH ou l'agent de la malaria sont de bons exemples.

À cette seule condition, la vaccination peut faire face aujourd'hui à un double défi portant sur le passé et le futur. D'un côté, comprendre et évaluer la pratique d'hier, en fonction des connaissances actuelles et de critères de surveillance et de sécurité inconnus à l'époque. De l'autre, prospecter l'avenir des vaccins dont le principe et les retombées n'ont pas grand-chose à voir avec le vaccin antivariolique qui en avait légitimé le principe. Finalement, la question des vaccins ne se pose pas en France et en Europe si différemment que cela des pays du Sud où les hommes revendiquent leur droit à établir leurs priorités et stratégies, en réfléchissant sur leur histoire. ❁

## De l'obligation vaccinale à la recommandation

**Didier Tornay**  
Sociologue,  
chargé de recherche,  
INRA-RITME  
(UR 1323), membre  
du Comité technique  
des vaccinations

L'intervention gouvernementale dans la vaccination antivariolique a commencé très tôt en Angleterre : sous l'influence des vaccinateurs privés, le Parlement décida en 1808 la construction d'un « établissement national de la vaccine », dont le but était d'assurer une vaccination gratuite dans Londres et de distribuer de la lympe aux autres vaccinateurs. Trente ans plus tard, lors d'une vague épidémique, une alerte fut lancée par une association de professionnels de la santé afin que les plus pauvres puissent être protégés. Aussi, en 1840, un premier texte obligea-t-il les autorités locales à offrir une vaccination gratuite aux plus pauvres, sous le regard du *Poor Law Board*.

Cette seconde tentative pour augmenter la couverture vaccinale ne fut guère plus réussie que la première, et il fallut attendre le *Vaccination act* de 1853, puis celui de 1867, très coercitif [31], pour que la vaccination se généralisât véritablement, qui aussitôt déclencha une vague d'opposition sans précédent. Ce mouvement antivaccinal formula peu à peu le concept de clause de conscience, qui visait à définir une exception à l'obligation. Celle-ci fut progressivement étendue, jusqu'à une levée complète de l'obligation en 1907 [15]. Depuis cette date, et aujourd'hui encore, l'obligation anglo-saxonne est presque toujours assortie de clauses exceptives médicales, religieuses et philosophiques.

Les références entre  
crochets renvoient à la  
Bibliographie générale p. 48.



Comparativement à la Grande-Bretagne et aux pays d'Europe du Nord, la situation française est temporellement décalée. Au moment de la libéralisation britannique, une première loi française impose en 1902 l'obligation de la vaccination antivariolique, qui n'est que peu respectée en pratique [39]. Durant la première partie du <sup>xx</sup>e siècle, l'obligation constitue pourtant la forme canonique de la politique vaccinale française, que ce soit pour l'anatoxine antitétanique (1940), le vaccin antidiphthérique (1938), le BCG antituberculeux (1950) ou le vaccin antipoliomyélitique (1964). Mais en 1969, le vaccin antigrippal, dont le succès est lié à un épisode pandémique dit « grippe de Hong Kong », s'impose sur la base de la recommandation. Ce premier exemple sera suivi de nombreux autres (coqueluche, rougeole-oreillons-rubéole, hépatite B...) qui confirment ce choix de la politique vaccinale. En revanche, pour certaines populations professionnelles (militaires, professionnels de santé, professionnels de la petite enfance), l'obligation continue à prévaloir jusque récemment. Aussi, au début des années 2000, la politique vaccinale française est clivée : les plus anciens vaccins sont obligatoires (DTP, BCG), alors que les plus récents sont recommandés. Le niveau de couverture vaccinale n'est pas corrélé à ce statut réglementaire du vaccin, ce qui n'est guère étonnant puisque des vaccins des deux groupes sont simultanément administrés (par exemple DTPCoq ou DTPCoqHib). Aussi, la question du maintien des obligations est posée, et en premier lieu dans le cas du BCG. Mais comment passe-t-on du régime d'obligation à celui de la recommandation ?

### Le BCG ou la lente sortie de l'obligation vaccinale

Le vaccin BCG, développé par Calmette et Guérin à partir d'une souche de tuberculose bovine, a été testé pour la première fois en 1921. Après la Seconde Guerre mondiale, la volonté de lutte contre la tuberculose entraîne un durcissement du régime vaccinal, qui aboutit à la loi de 1950 et aux décrets de 1952, faisant du BCG une obligation scolaire. En dépit de celle-ci, la progression de la couverture vaccinale est modeste et ne devient véritablement conforme à ce que l'on attendrait d'une obligation qu'à la fin des années 1970. À partir de cette époque, la tuberculose ayant très largement reculé, et les moyens de lutte associés disparaissant peu à peu (sanatorium, radiographies pulmonaires...), la question de l'abandon de l'obligation du BCG est évoquée. Vingt ans plus tard, elle fait l'objet d'études et de rapports. Mais comment peut-on évaluer la sortie d'un régime d'obligation vaccinale et son impact sur la couverture et, *in fine*, sur la maladie elle-même ?

L'expérience historique de la Suède, la plus documentée administrativement et scientifiquement, est celle qui constitue la base la plus solide : une vaccination généralisée est remplacée par une vaccination ciblée en 1975, très mal mise en œuvre. S'ensuit une « flambée » de tuberculose et la mise en place d'une véritable politique vaccinale ciblée à partir de 1984, qui abaisse

les taux de tuberculose, mais sans les ramener à leur niveau de 1975. Les autres éléments considérés pour la fin de l'obligation sont plus classiques : ils consistent à évaluer l'efficacité du vaccin contre l'ensemble des formes de tuberculose et, plus spécifiquement, contre les formes infantiles graves (méningites, miliaires), ainsi qu'à évaluer l'incidence et la distribution des cas. De ces approches par modélisation, les experts tirent quatre scénarios : le maintien d'une vaccination généralisée, une vaccination géographiquement ciblée, une vaccination populationnellement ciblée, l'abandon total de la recommandation vaccinale.

Le scénario géographique repose sur un seuil fixé par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) et que dépassent alors trois régions françaises (hors DOM) : la Bretagne, la région Paca et la région Ile-de-France. Mais la région est-elle l'échelon géographique le plus pertinent, n'est-ce pas le département, ou bien encore le canton ? Et pourquoi choisir une délimitation géographique alors que, dans toutes les régions, les populations nées en France métropolitaine sont au-dessous du seuil de l'UICTMR ? Le scénario populationnel dérive, lui, du constat d'un écart d'incidence très important entre une population issue des pays de forte endémie (Afrique, Asie) et les autres habitants du pays, et définit par conséquent une population « à haut risque » fortement problématique. Faut-il également inclure des critères sociaux de précarité, de pauvreté, de mauvais logement, qui ont fait de la tuberculose une « maladie sociale », ou se limiter au seul critère de l'origine ?

Le Comité consultatif national d'éthique est unanimement défavorable à une telle politique « ciblée », estimant qu'elle est discriminatoire et risque de générer des phénomènes de stigmatisation des populations visées. Trois mois plus tard, la Haute Autorité de lutte contre les discriminations et l'exclusion affirme, quant à elle, qu'elle ne représente pas, par nature, une discrimination, même si le terme « vaccination ciblée » est jugé maladroit. Dans un contexte de discussion généralisée, la politique vaccinale n'est donc plus l'apanage des seuls experts de santé publique ou des autorités compétentes, comme le montre l'audition publique sur la vaccination des enfants par le BCG organisée en 2006 par la Société française de santé publique [53]. Alors que la couverture vaccinale a déjà fortement chuté, l'obligation vaccinale est finalement suspendue par décret le 17 juillet 2007, et « remplacée » par une recommandation sur base géographique et populationnelle.

### De la recommandation aux recommandations

Cette recommandation [9] est en effet complexe : en Ile-de-France et en Guyane, c'est une recommandation généralisée et donc semblable à celle de la plupart des vaccins. Mais ailleurs, une conjugaison de critères démographiques et sociaux s'applique pour savoir s'il est recommandé de vacciner tel ou tel enfant. La recommandation ciblée met en valeur le rôle des professionnels de santé dans la mise en œuvre de la politique vaccinale,



modifiant profondément les relations entre médecins et patients à propos de la vaccination. En sortant peu à peu d'un modèle fondé sur la croyance et l'autorité de la loi (la « foi vaccinale », avec ses agnostiques et ses athées) [33] pour incorporer les règles contemporaines fondées sur une éthique du consentement et du choix éclairé, on fait surgir de nouveaux problèmes.

En effet, comme on l'a vu également dans le cas de la vaccination antigrippale pandémique, le geste vaccinal peut être différent suivant les publics concernés, et les recommandations évoluer au cours du temps. Si le

régime de l'obligation avait pour avantage la simplicité, le régime de recommandation qui se met progressivement en place suppose que les personnes puissent poser des questions, qu'on les interroge longuement sur leur situation, et qu'elles ne suivent pas nécessairement les avis fondés qu'on leur donne. Si on demeure loin d'une « vaccination à la carte », également en raison du faible nombre de formules vaccinales, les recommandations vaccinales contemporaines font du vaccin un objet de discussion publique, et donc une source de controverses et de polémiques. ❀

# Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements

**Daniel Floret**  
Professeur de pédiatrie, université Claude Bernard Lyon1, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, président du Comité technique des vaccinations

**S**elon les termes de la loi de santé publique de 2004<sup>1</sup>, « 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 vaccinal après avis du Haut Conseil de la santé publique ».

Les recommandations vaccinales relèvent donc de la responsabilité du politique, lequel s'appuie sur une structure d'expertise : le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

### Le Comité technique des vaccinations

En fait, l'expertise en matière de vaccination est confiée à un comité technique permanent du HCSP le Comité technique des vaccinations (CTV), rattaché à la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP.

Les missions du CTV, fixées par l'arrêté du 18 septembre 2007<sup>2</sup>, sont :

- d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, et d'études bénéfiques/risques individuels et collectifs et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;
- de proposer des adaptations en matière de recommandation et d'obligation vaccinale pour la mise à jour du calendrier vaccinal.

1. Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

2. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations. *Journal officiel* 224 du 27 septembre 2007. <http://textes.droit.org/JORF/2007/09/27/0224/0027>

La composition du CTV, fixée par le même arrêté, est censée garantir une expertise pluridisciplinaire et indépendante.

Le CTV comporte 20 membres qualifiés représentant les diverses spécialités médicales impliquées dans la vaccination (tableau 1). Dotés d'une voix délibérative, ils sont nommés par le ministre chargé de la Santé pour un mandat de trois ans, renouvelable, et élisent en leur sein le président.

Le CTV est complété par des membres de droit, sans voix délibérative, qui représentent le directeur général de la Santé, de la Sécurité sociale, les agences rattachées au ministère de la Santé, notamment l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) d'autres ministères (Défense, Travail, Éducation) et diverses institutions, dont le Conseil national de l'Ordre des médecins.

Chaque membre du CTV est astreint à une déclaration de ses conflits d'intérêts par une fiche rendue publique sur le site du HCSP. Le CTV a adopté une charte des conflits d'intérêts assortie d'une grille d'analyse. La situation de chacun des membres est analysée en amont de chaque réunion plénière en fonction des sujets soumis au vote. Chaque membre doit exposer ses conflits d'intérêts par rapport aux sujets à l'ordre du jour au début de chaque séance. Les experts présentant un conflit d'intérêts jugé comme majeur ne peuvent participer aux débats ni au vote relatif au vaccin en question ou un vaccin concurrent.

## L'expertise du CTV

### L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Le CTV examine les dossiers de vaccin ayant obtenu une AMM ou ayant fait l'objet d'une variation d'AMM. Au niveau national, cette AMM est octroyée par l'Afssaps, qui statue sur l'efficacité et sur l'innocuité du vaccin. Actuellement, la plupart des dossiers sont évalués par une procédure européenne centralisée au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA). Le dossier est examiné par le Committee for Human Medical Products (CHMP) dont l'avis favorable est suivi, dans un délai de un à deux mois, de la délivrance de l'AMM par la Commission européenne, laquelle s'applique alors aux États membres.

### Les saisines du CTV

Elles peuvent venir de diverses sources :

- La Direction générale de la santé est à l'origine de la plupart des saisines du CTV (exemple : l'épidémie d'infections invasives à méningocoque B sévissant dans la région de Dieppe fait l'objet de saisines périodiques du CTV relatives à l'utilisation du vaccin MenBvac® et à la mise en place de campagnes de vaccination dans la région).

- Autosaisine

Le CTV peut s'autosaisir sur des thèmes qu'il lui semble important de considérer. Cette autosaisine doit être validée par le Collège du HCSP (exemple : le CTV s'est autosaisi pour émettre des recommandations sur la vaccination des immunodéprimés ainsi que sur le thème de la simplification du calendrier vaccinal).

Le laboratoire qui a obtenu une AMM ou une variation d'AMM pour un de ses vaccins peut déposer un dossier auprès du CTV en vue de l'obtention de recommandations, ou d'une modification de recommandation, pour le vaccin en question. Par ailleurs, la procédure de réponse par le CTV a fait l'objet d'un texte concerté avec les diverses parties prenantes.

Dans la plupart des cas, le dépôt d'un dossier par la firme va entraîner la constitution d'un groupe de travail *ad hoc*.

### Les groupes de travail

Suite à une saisine, un groupe de travail est constitué. Le président de ce groupe recevra une lettre de mission définissant le domaine de l'expertise, proposera éventuellement une méthodologie de travail et précisera les délais de remise du rapport et du projet de recommandation. Selon le texte récemment adopté, l'avis du HCSP suite à une saisine de l'industrie doit être remis trois mois après l'avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP de l'Agence européenne du médicament), soit en moyenne un mois après l'octroi de l'AMM.

Ce groupe bénéficie de l'appui systématique des agences : Afssaps (sécurité des vaccins), INPES (politique de communication) et InVS (épidémiologie). Les expertises actuelles comportent volontiers des études

de pharmaco-épidémiologie, une modélisation de l'impact des différentes stratégies vaccinales et une étude médico-économique. Ce type d'études relève de la mission de l'InVS, qui peut effectuer cette tâche ou la déléguer à un laboratoire de santé publique de son choix. La nécessité d'études de ce type allonge les délais de réponse et peut justifier des discussions avec la firme qui a généralement mis au point ses propres modèles.

Des études médico-économiques avec modélisation ont été utilisées pour les dossiers concernant la vaccination rotavirus, la vaccination contre le papillomavirus et pour la vaccination contre le méningocoque de sérotype C.

Le rapport et le projet d'avis du groupe de travail sont proposés au CTV qui, après délibération, va élaborer le texte soumis au vote des membres qualifiés.

### Les avis du CTV

L'élaboration des avis tient compte :

- des avancées technologiques en cas de nouveau vaccin ;
- de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France et dans les pays étrangers ;
- des recommandations internationales (OMS notamment). Ce fut le cas pour la rougeole (Plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale), et plus anciennement pour la vaccination contre l'hépatite B ;
- de l'évaluation du rapport bénéfices-risques des vaccinations à partir des études de pharmaco-épidémiologie et modélisation, et éventuellement des études médico-économiques ;
- de l'organisation du système de soins et de prévention.

Les avis du CTV portent sur le positionnement d'un nouveau vaccin dans le schéma vaccinal français :

- Recommandation ou non du vaccin, voire obligation. Depuis 1964 et la vaccination antipoliomyélite, aucun vaccin n'a été rendu obligatoire en France ; l'obligation

tableau 1

### Composition du Comité technique des vaccinations : membres qualifiés

- Trois infectiologues
- Trois pédiatres
- Deux microbiologistes
- Deux médecins de santé publique épidémiologistes
- Deux médecins généralistes
- Un immunologiste
- Un gériatre
- Un gynécologue obstétricien/sage-femme
- Un interniste
- Un médecin de protection maternelle et infantile
- Un médecin du travail
- Un économiste de la santé
- Un sociologue



## Les vaccinations

vaccinale pour la vaccination antivariolique a été levée en 1984 et celle par le BCG en 2007.

- Généralisation ou ciblage sur des populations à risque.
- Âge de la vaccination, nombre de doses, périodicité éventuelle des rappels.
- Suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination.

Cet avis peut comporter une demande de vaccinovigilance renforcée en cas d'alerte ou de doute sur un effet secondaire potentiel.

L'avis du CTV est ensuite transmis à la validation par la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP. L'avis validé est dès lors transmis au ministre chargé de la Santé. Il est publié, dans un délai de un mois sur le site du HCSP (<http://www.hcsp.fr>). Il sera ensuite publié dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)*, en annexe du numéro annuel consacré au nouveau calendrier vaccinal.

### Après l'avis du HCSP

La firme détentrice de l'AMM doit déposer un dossier auprès de la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) et auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS). La Commission de transparence de la HAS statue sur le service médical

rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), éléments qui seront pris en compte pour la décision de remboursement et son niveau.

Le CEPS, quant à lui, discute avec la firme pour la fixation du prix du vaccin.

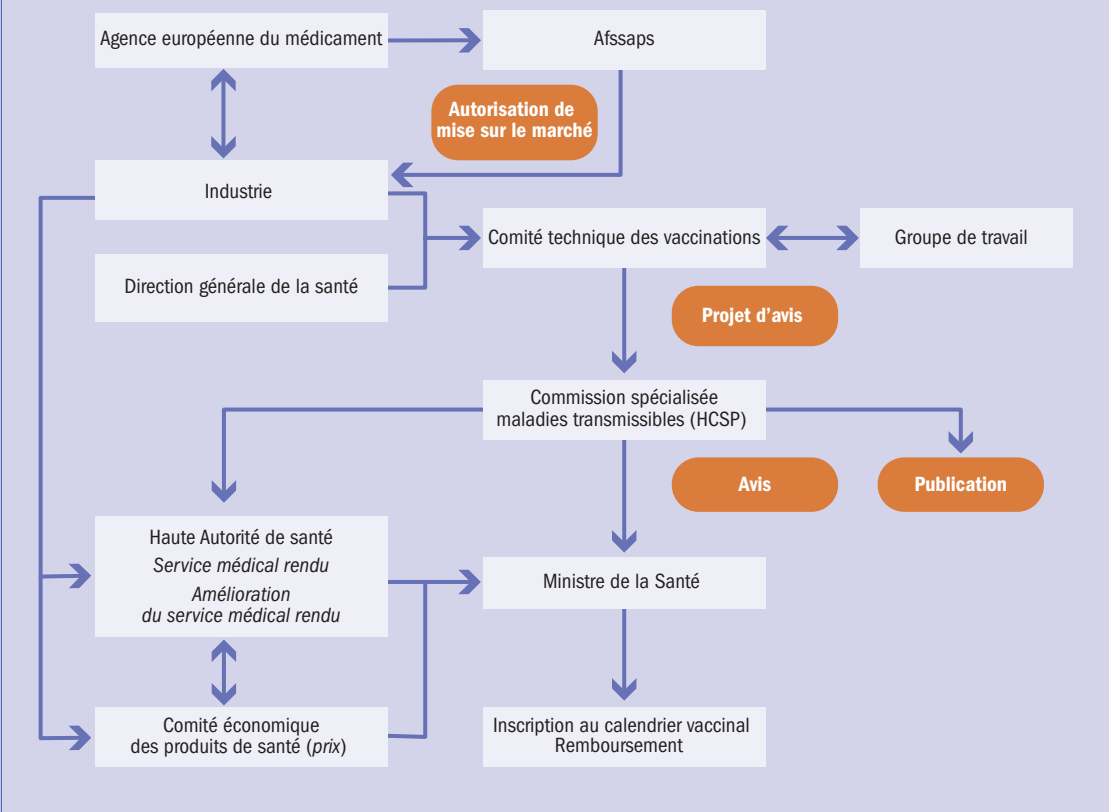
La décision finale incombe alors au ministre chargé de la Santé. En cas d'approbation, un arrêté inscrit le vaccin sur la liste des spécialités médicales admises au remboursement. Un autre arrêté fixe le prix, et le nouveau vaccin est ajouté au calendrier vaccinal publié au *Bulletin officiel* du ministre chargé de la Santé ainsi que dans le *BEH*.

### En conclusion

La procédure menant de la mise au point d'un vaccin à son inscription dans le calendrier vaccinal est complexe et fait intervenir de nombreux acteurs : laboratoires, agences européenne et nationale du médicament, CTV et HCSP, HAS pour une décision finale de niveau ministériel (figure 1). Cette multiplicité des intervenants peut paraître lourde, mais représente finalement un garant de l'objectivité de l'expertise et de la pertinence des décisions, malgré un allongement des délais qui n'est pas rédhibitoire, dans la mesure où les modifications des recommandations vaccinales relèvent rarement de l'urgence. 🌟

figure 1

### Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale [22]





# De l'utilisation de la modélisation : l'exemple de la varicelle

Le recours, pour guider les décisions vaccinales, à la modélisation mathématique de la dynamique de diffusion des maladies infectieuses dans la population ne date pas d'aujourd'hui. En 1760, Daniel Bernoulli avait apporté des arguments en faveur des campagnes de variolisation par la construction d'un modèle de diffusion de la maladie qui prédisait que la variolisation réduirait la mortalité dans la population. Aujourd'hui, la plupart des décisions d'introduction de nouveaux vaccins intègre une modélisation mathématique et, de plus en plus souvent, une évaluation médico-économique « greffée » sur le modèle mathématique.

La modélisation repose sur une simplification, à ses parties essentielles, de la réalité biologique, épidémiologique et sociale du phénomène complexe que représente généralement le phénomène de transmission d'un agent infectieux au niveau d'une population. Elle cherche à reproduire théoriquement ce phénomène et, en altérant certains de ses paramètres essentiels, d'évaluer *a priori* l'impact des stratégies de prévention ou de contrôle. Elle permet d'intégrer le fait que la mise en œuvre de ces mesures de contrôle va modifier la dynamique globale de la transmission. En situation de ressources limitées, elle permet également d'apporter des éléments rationnels de décision basés sur la comparaison de l'impact et de l'efficacité de stratégies alternatives, en y intégrant une dimension économique. Elle permet enfin de prendre en compte l'incertitude qui peut exister sur certains paramètres importants, que ce soit au niveau de l'histoire naturelle de la maladie, des données épidémiologiques ou de l'impact des mesures de contrôle. Les principales limites des modèles tiennent le plus souvent à la difficulté de reproduire, dans leur complexité, les interactions sociales qui, dans la réalité, déterminent la transmission des agents infectieux.

## Une anticipation des effets attendus

La modélisation est particulièrement nécessaire dans le cadre de l'évaluation *a priori* de l'impact d'une nouvelle vaccination, prenant en compte ses effets directs et indirects. En effet, la vaccination, mesure de prévention primaire proposée à un nombre important de sujets, va avoir, au-delà de son effet direct de protection du sujet vacciné, des effets populationnels indirects. Ces effets, qui constituent ce que l'on appelle l'immunité de groupe, sont liés, pour les maladies à transmission strictement interhumaine, à la réduction des sources de contamination pour les sujets non vaccinés, induite par la diminution du nombre de cas chez les vaccinés. Le principal effet bénéfique qui en résulte est une diminution de l'incidence supérieure à celle attendue sur la base de

la couverture vaccinale, permettant ainsi d'éliminer une maladie sans atteindre 100 % de couverture. Cependant, cette réduction de la circulation de l'agent pathogène peut avoir des effets préjudiciables. En effet, la probabilité que les sujets non vaccinés ou non protégés par la vaccination rencontrent un cas susceptible de les contaminer devient très faible et ils resteront donc plus longtemps réceptifs à la maladie. Si le niveau résiduel de circulation de l'agent infectieux est suffisant pour qu'ils finissent par être un jour au contact d'un cas, l'âge moyen auquel ils feront la maladie sera plus élevé qu'à l'ère pré-vaccinale. Pour une maladie dont la gravité augmente avec l'âge de survenue, les cas seront donc plus souvent sévères. C'est le cas par exemple pour la varicelle. Dans la mesure où la sévérité de la maladie augmente avec l'âge de survenue, le déplacement de l'âge de la maladie vers l'âge adulte, lié à une couverture vaccinale insuffisante, pourrait conduire à une augmentation du nombre de cas sévères de l'adulte, ainsi qu'à une augmentation des contaminations des femmes durant la grossesse ou de leur nouveau-né à la naissance. Pour anticiper un tel risque, et tenter le cas échéant de le quantifier, une modélisation mathématique de l'impact de l'introduction de la vaccination contre la varicelle dans le calendrier vaccinal du nourrisson a été effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce même modèle avait également comme objectif d'explorer un second effet indirect négatif de la vaccination des nourrissons consistant en une augmentation, pendant plusieurs décennies, de l'incidence du zona. Ce phénomène serait lié à l'hypothèse, étayée par plusieurs études, d'un effet protecteur des contacts avec des cas de varicelle vis-à-vis d'une réactivation, sous forme de zona, du virus varicelle latent dans les ganglions nerveux périphériques. Le mécanisme en serait la réponse immunitaire anamnétique induite par de tels contacts, qui préviendrait la réactivation endogène du virus. La réduction très importante de la circulation virale par la vaccination réduirait la probabilité de survenue de cette réactivation, favorisant la survenue du zona chez les sujets ayant des antécédents de varicelle.

Le modèle utilisé pour la France s'est inspiré d'un travail anglo-canadien [17]. Il a montré que la vaccination des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle, tous âges confondus, d'autant plus importante que la couverture vaccinale augmente. Cette baisse s'accompagnerait cependant d'un déplacement de l'âge des cas par rapport à l'ère pré-vaccinale, avec un nombre de cas supérieur à celui observé sans vaccination chez l'adulte quel que soit le niveau de couverture vaccinale (entre 30 % et 90 %). Ce déplacement serait

**Daniel Lévy-Bruhl**  
Médecin,  
responsable de  
l'Unité des maladies  
à prévention  
vaccinale  
**Isabelle Bonmarin**  
Médecin,  
coordinatrice de  
programme  
**Jean-Claude  
Desenclos**  
Médecin, directeur  
scientifique  
*Institut de veille  
sanitaire*

*Les références entre  
crochets renvoient à la  
Bibliographie générale p. 48.*



particulièrement marqué au-delà de 24 ans, proportionnel à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30 % à 80 %, et baisserait ensuite tout en étant encore prononcé pour une couverture à 90 % [8].

La vaccination des nourrissons s'accompagnerait à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse serait précédée d'une augmentation transitoire de l'incidence du zona, d'autant plus prononcée que la couverture et l'efficacité vaccinales seraient élevées.

Au vu de l'expérience de la vaccination contre la rougeole, pour laquelle la couverture vaccinale a stagné autour de 85 % pendant toutes les années 1990, il ne paraissait pas raisonnable d'espérer une couverture vaccinale suffisamment élevée pour dépasser 90 % et

ainsi échapper à ce risque d'augmentation de l'incidence de la varicelle chez l'adulte.

Les résultats de cette modélisation ont largement contribué à la recommandation du HCSP, en juillet 2007, en défaveur de la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois, dans une perspective de santé publique. Dans une perspective de protection individuelle, le HCSP a recommandé la vaccination contre la varicelle des adolescents et des femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, avec ou sans contrôle sérologique préalable<sup>3</sup>. ❁

3. [http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16\\_17/beh\\_16\\_17\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf)

## Recherche publique et privée autour des vaccins en France

**Odile Launay**  
Infectiologue, maître de conférences à l'université Paris Descartes, coordinatrice du Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, hôpital Cochin, Paris

Outre la mise au point de nouveaux vaccins préventifs des maladies infectieuses (en particulier VIH, VHC, paludisme, tuberculose, infections potentiellement émergentes), le champ de la recherche vaccinale s'est élargi au cours des dix dernières années à la vaccination thérapeutique dans de nombreux domaines : infections chroniques, cancer, dysfonctionnements immunitaires et maladie d'Alzheimer.

La France a historiquement joué un rôle important dans le domaine de la recherche vaccinale. On peut souligner la découverte du principe de la vaccination par Louis Pasteur et son application à la vaccination antirabique, mais aussi la participation majeure de Charles Mérioux qui, avec Jonas Salk, va faire émerger le concept de vaccinologie, terme qui fera son apparition pour la première fois dans *Science* en 1977. En 2010, le développement de la recherche en vaccinologie en France représente un enjeu important pour les années futures, comme le souligne un rapport du Sénat sur la politique vaccinale de la France *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger* qui conclut que « la réussite de sa politique vaccinale et la poursuite de sa vocation dans ce domaine constituent en effet pour la France un objectif sanitaire, scientifique et économique ». Renforcer la recherche clinique dans le domaine de la vaccinologie et améliorer la formation des médecins sont les deux axes prioritaires des recommandations de ce rapport.

L'objectif de cet article est de faire un état des lieux de la recherche publique et privée autour du vaccin en France et de proposer quelques pistes de réflexions sur les perspectives pour les années à venir. Nous limiterons volontairement notre propos à la recherche

ayant trait au développement clinique des vaccins à visée préventive, sans aborder les autres aspects de la recherche autour des vaccins (recherche fondamentale, épidémiologie, modélisation médico-économique et communication, en particulier). La recherche autour des vaccins « thérapeutiques », dont le développement se rapproche d'un médicament « classique », ne sera pas non plus évoquée.

### Spécificités de la recherche vaccinale

Contrairement aux médicaments dits « classiques » administrés à des personnes malades ou présentant des facteurs de risque, le vaccin est un médicament de prévention primaire administré à des individus « sains » afin de diminuer le risque de survenue d'une maladie infectieuse. Les publics cibles sont généralement des populations très larges définies selon des critères démographiques (par exemple : les nourrissons, les jeunes filles de 14 ans, les personnes de plus de 65 ans...). Ces deux spécificités du vaccin – son administration au sujet sain et son utilisation à large échelle – nécessitent que la tolérance du vaccin soit évaluée de la façon la plus soignée possible et sur un nombre suffisant de sujets pour éliminer les risques d'effets indésirables fréquents. Par ailleurs, le bénéfice collectif d'un vaccin est généralement supérieur à la somme du bénéfice pour chacune des personnes vaccinées, fonction de la couverture vaccinale d'une part et de l'agent infectieux d'autre part. Cette notion de protection collective conférée par le vaccin aux personnes non vaccinées sera anticipée au cours du développement vaccinal, mais ne pourra être mesurée que par des études après la mise en place de la vaccination.

**Les différentes phases du développement clinique d'un nouveau vaccin**

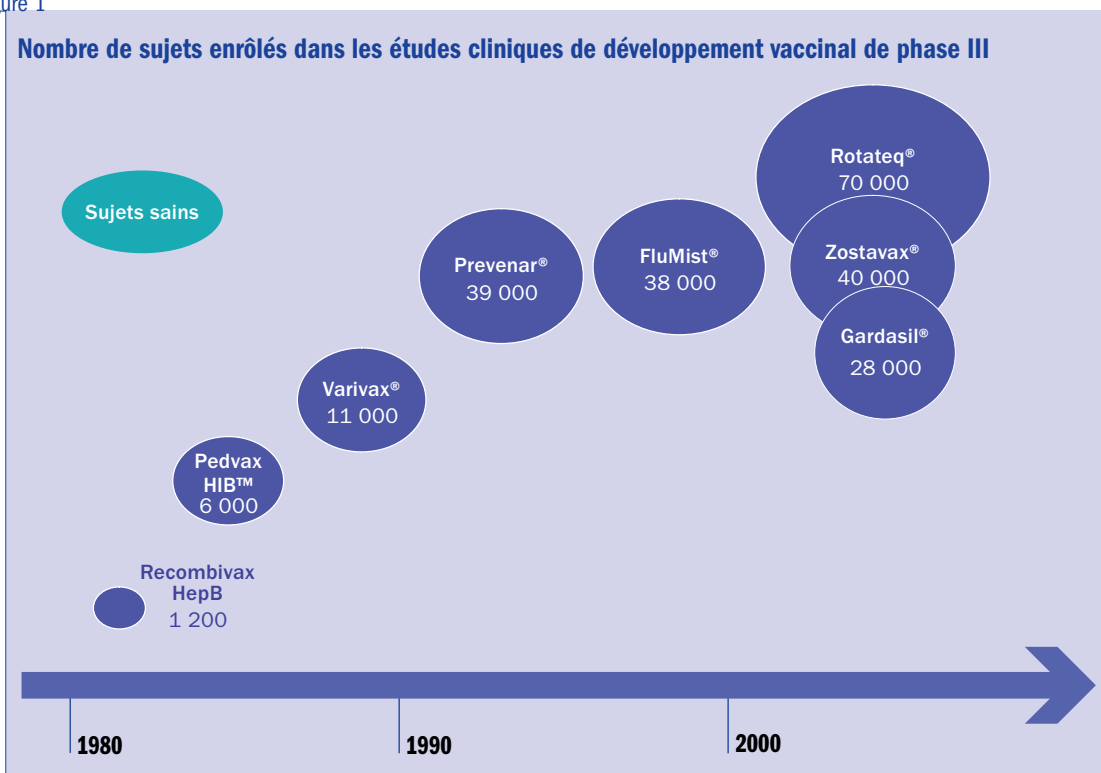
À l'issue de la mise au point d'un candidat vaccin au laboratoire, son développement clinique repose sur la mise en place d'essais cliniques réalisés de façon séquentielle chez des sujets sains (tableau 1). L'objectif de ces essais est de constituer la documentation clinique (tolérance, immunogénicité, conditions d'administration, efficacité) nécessaire à l'enregistrement du nouveau vaccin par les autorités réglementaires. Ces essais nécessitent des centres spécialisés pour la réalisation des phases précoces (essais de phases I et II) et la

collaboration de plates-formes d'*immunomonitoring* vaccinal capables de quantifier, avec les tests les plus adaptés, les réponses immunitaires induites par le vaccin qui indiqueront la dose de vaccin la plus immunogène et le schéma vaccinal adapté pour le passage aux essais de phase III. Les essais de phase III, réalisés sur des milliers de sujets exposés à l'agent infectieux, ont pour objectif de valider contre un placebo ou contre un vaccin déjà existant, l'efficacité du vaccin pour prévenir la survenue de l'infection. Comme l'illustre la figure 1, le nombre de participants inclus dans les essais de phase III est de plus en plus élevé afin de permettre,

tableau 1

Phases de développement d'un nouveau vaccin				
Développement préclinique		Développement clinique		Suivi post-AMM
Mise au point du candidat vaccin	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
	Tolérance	Immunogénicité	Efficacité	Pharmaco-épidémiologie
	Première administration chez l'homme	Choix de la dose et du schéma vaccinal	Études « pivots » pour le dossier d'enregistrement	Études post-AMM

figure 1





## Les vaccinations

d'une part, de prouver l'efficacité du vaccin contre une maladie dont l'incidence est parfois peu élevée et, d'autre part, d'assurer une tolérance acceptable avant l'administration à grande échelle du vaccin.

Les plans de gestion du risque et les études post-enregistrement demandés en complément de la pharmacovigilance classique dans le cadre de l'inscription au remboursement sont importants pour le suivi de la tolérance des vaccins et de leur intérêt de santé publique (impact en termes de morbidité, mortalité, recours aux soins, épidémiologie et écologie microbienne).

### État des lieux de la recherche vaccinale publique et privée en France

En France, la recherche en vaccinologie est développée par de nombreux organismes publics (Institut Pasteur, Inserm, Agence nationale de recherche contre le sida, universités...). Dans le domaine de la recherche préclinique, les équipes françaises sont impliquées dans la mise au point de constructions vaccinales et de nouveaux candidats vaccins, d'adjuvants et récepteurs des cellules dendritiques, l'évaluation de nouvelles voies d'administration vaccinale et la recherche dans le domaine de l'immunité vaccinale. L'application clinique de ces travaux passe le plus souvent par un partenariat avec des structures privées susceptibles d'organiser le financement des essais. Dans le cas des vaccins dont la population cible est représentée par les pays en développement, les financements pourront être apportés par des fonds subventionnels de type Fondation Bill et Melinda Gates.

La recherche en épidémiologie des maladies infectieuses à prévention vaccinale est développée par plusieurs unités de recherche en partenariat avec les centres nationaux de référence et l'Institut national de veille sanitaire, impliqué aussi dans le cadre des études de modélisation de l'impact potentiel des vaccinations et du statut immunitaire lié aux infections naturelles. Ces différentes recherches sont parfois réalisées dans le cadre de collaborations entre organismes publics et privés qui doivent être développées et anticipées.

Le développement clinique des vaccins nécessite des infrastructures adaptées. Les essais de phases I et II nécessitent le support de centres d'investigation clinique ayant une autorisation pour la réalisation de ces essais chez les sujets sains. Certains centres, comme le Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur (CIC biothérapie) à l'hôpital Cochin à Paris, sont dédiés à la recherche clinique en vaccinologie ; d'autres centres, publics ou privés, ont développé une expertise dans ce domaine. On peut souligner ici l'effort mené par l'Inserm pour fédérer la recherche clinique dans ce domaine

par le soutien du Réseau d'investigation clinique en vaccinologie (Reivac), qui bénéficie depuis 2008 d'un financement par le Centre national de gestion des produits de santé (CeNGEPS). Le Reivac a pour mission de promouvoir la recherche clinique publique et privée en France. Le développement de plates-formes d'évaluation de la réponse immunitaire adossées à ces structures cliniques doit permettre de faciliter la réalisation des essais cliniques. Les exigences du promoteur, qu'il soit public ou privé, vis-à-vis de ces structures en termes de qualité, de fiabilité du recrutement, mais également de coût, sont importantes et susceptibles de mettre en concurrence les différentes structures au niveau international. Les essais de phase III nécessitent de disposer d'infrastructures adaptées. Un atelier organisé sur ce thème lors des rencontres de Giens en 2009 a permis de conclure qu'il n'existait pas actuellement en France d'instrument permettant d'assurer des investigations de la taille nécessaire au développement ou au suivi de certains vaccins. Le nombre d'essais de phase III réalisés en France est très faible chez l'adulte et *fortiori* chez l'enfant.

D'autres recherches, développées le plus souvent par des structures publiques, ont pour objectif l'étude de la vaccination dans des populations particulières, non ciblées au cours du développement industriel : femmes enceintes, sujets très âgés, patients immunodéprimés (infection par le VIH, greffe de moelle, transplantation d'organe solide, traitement immunosuppresseur...). Dans ce cas, la collaboration entre partenaires publics et privés est indispensable.

Enfin quelques équipes, peu nombreuses, développent des projets de recherche en sciences humaines et sociales afin de mieux comprendre les déterminants de la perception du risque et de l'adhésion de la population française à la politique vaccinale.

### Enjeux et perspectives de la recherche vaccinale en France

L'attractivité de la France pour la réalisation des essais vaccinaux représente en enjeu important pour les années futures. Un effort important de structuration en réseau des équipes de recherche travaillant dans le domaine de la vaccinologie doit être réalisé sous l'égide de l'IMMI (Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses) en collaboration avec les différents membres d'AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), le ministère de la santé, les sociétés savantes, les financeurs nationaux (ANR, ANRS, Institut Pasteur...) et internationaux (UE, Fondation Bill & Melinda Gates) et les partenaires industriels. ❁

# Les bases immunologiques de la vaccination

La vaccination consiste à protéger contre une maladie infectieuse une personne non encore infectée, en lui administrant plusieurs mois ou années auparavant des « copies » inoffensives de l'agent pathogène responsable, virus, bactérie ou parasites, capables de stimuler les mêmes défenses immunitaires.

Les principes de la vaccination, mise au point de façon empirique à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle par le Dr Jenner en Angleterre, et considérablement développée un siècle plus tard par Louis Pasteur et son école, n'ont été compris qu'au cours du XX<sup>e</sup> siècle. La vaccination utilise une propriété remarquable du système immunitaire : la mémoire qui, après une vaccination réalisée dans l'enfance, permet d'enregistrer, de conserver et de réutiliser ces défenses immunitaires tout au long de la vie. La mémoire immunitaire induite par les vaccins est la même que la mémoire acquise lors d'une infection, conférant une protection de très longue durée contre des infections par le même agent pathogène. Ainsi les infections dites « bénignes » de la petite enfance – varicelle, rougeole, oreillons... – confèrent-elles et pour la vie une protection contre des réinfections par ces mêmes virus. Cette protection immunitaire est portée par les anticorps et transmise par la mère au fœtus, via le placenta, et au nouveau-né par le lait maternel. Les vaccins dirigés contre ces infections font de même et évitent aux enfants non seulement ces maladies de l'enfance mais aussi leurs complications, tout en leur assurant une immunité équivalente.

## Quel est l'intérêt de vacciner les enfants ?

À la naissance, le système immunitaire, totalement vierge, ne dispose d'aucune défense efficace préétablie. Seuls les anticorps de la mère protègent le nouveau-né, mais ils ont une durée de vie limitée à quelques semaines et le système immunitaire de l'enfant doit apprendre à fabriquer lui-même ses propres anticorps. Les premières années de vie consistent en un long apprentissage du système immunitaire, qui va amasser son capital de mémoire immunitaire à l'occasion de chaque rencontre avec un agent infectieux. Cependant ces défenses ne s'acquièrent que lentement lors de la première rencontre avec une infection, particulièrement chez les nouveau-nés au système immunitaire encore immature. Elles apparaissent trop tard pour empêcher la survenue de cette première infection, et ne servent qu'à en abrégier la durée ou à en limiter la sévérité. Ainsi les petits enfants sont-ils la proie permanente d'infections contre lesquels ils ne disposent encore d'aucun capital protecteur. Lors d'une deuxième ou des futures rencontres avec l'agent responsable de la maladie, ces défenses, enregistrées dans la mémoire vive du disque dur immunitaire, s'activeront immédiatement et déclencheront

en quelques heures un puissant arsenal préprogrammé capable d'intercepter ou de détruire rapidement l'agent infectieux et d'empêcher sa diffusion dans l'organisme. Les vaccinations administrées lors de la petite enfance permettent ainsi de constituer « artificiellement » chez les enfants ce capital de mémoire immunitaire, transformant un système immunitaire vierge en un système expérimenté, doté de remarquables propriétés de défense. Cette stratégie permet à l'organisme de l'enfant de ne pas payer la constitution de cette mémoire au « prix » d'une infection parfois sévère.

## Quelles sont les propriétés de défense activées par les vaccins ?

Ce sont celles qui sont naturellement induites par une infection. Ces défenses consistent en deux lignes étroitement complémentaires. Les plus directement efficaces en matière de vaccin sont les anticorps, grandes protéines solubles, produites en larges quantités par de véritables usines cellulaires appartenant à une catégorie de globules blancs, les plasmocytes, dans les bastions du système immunitaire que sont les ganglions et la moelle osseuse. L'avantage de ces anticorps est leur extrême mobilité et leur capacité à pénétrer dans la plupart des tissus de l'organisme, traverser le placenta, passer dans le lait. Il s'agit d'une des pièces maîtresses de la préservation des espèces mammifères, car ils sont transmissibles de la mère à l'enfant. Ces anticorps peuvent bloquer directement les virus ou les toxines bactériennes en les empêchant de pénétrer dans les cellules, ou peuvent activer d'autres lignes de défense représentées par d'autres globules blancs spécialisés dans la destruction des bactéries ou des parasites : les polynucléaires ou les macrophages, ou dans l'élimination de cellules infectées par des virus : les lymphocytes tueurs. Mais ces anticorps ne sont pas aisés à produire. C'est au terme d'un long processus naturel de génie génétique à l'intérieur d'une autre catégorie de globules blancs, les lymphocytes dits « B », que ces anticorps acquièrent leurs remarquables propriétés et leur spécificité. Mais cet arsenal ne peut se mettre en place tout seul. Il nécessite une coopération cellulaire complexe avec une dernière catégorie de globules blancs, les lymphocytes T CD4 auxiliaires, dont le rôle est d'aider au développement de ces anticorps. La destruction de ces mêmes lymphocytes CD4 par le virus du sida illustre, par la gravité de cette maladie toujours mortelle, l'absolue nécessité de ce réseau complexe de cellules travaillant de façon coordonnée. D'autres lymphocytes T, tueurs, peuvent également être activés par les vaccins et détruire les cellules infectées en l'absence d'anticorps.

Lors d'une première infection ou d'une vaccination, cette armada met plusieurs semaines à plusieurs mois

**Brigitte Autran**  
Professeur  
d'immunologie,  
département  
d'immunologie,  
hôpital  
Pitié-Salpêtrière,  
université Pierre et  
Marie Curie, Paris,  
membre du Comité  
technique des  
vaccinations et du  
Comité mondial de  
sécurité vaccinale de  
l'OMS





## Les vaccinations

pour produire des anticorps de haute efficacité. La splendeur de la mémoire immunitaire, enregistrée de façon indélébile dans les gènes du système immunitaire, est de permettre de reproduire en deux jours des anticorps d'emblée efficaces et à des taux beaucoup plus élevés lors de la prochaine infection.

### Comment agissent les vaccins ?

Les vaccins sont des « copies » de l'agent infectieux. Il peut s'agir de formes vivantes, mais très atténuées, de l'agent infectieux responsable de la maladie correspondante, par exemple les vaccins antirougeole, antioreillons, antifièvre jaune. Ce peut être des formes inactivées du pathogène entier, comme les vaccins antigrippe ou certains vaccins antipolio, soit encore des fragments de cet agent infectieux, comme les vaccins antitétanos ou antidiphtérie ou bien encore antihépatite B ou antipneumocoque.

L'avantage de la première stratégie, utilisant un vaccin atténué hautement sélectionné pour être non pathogène et bien toléré, est de se multiplier, bien qu'à des niveaux faibles, dans l'organisme. Cela permet d'activer de façon puissante et rapide le système immunitaire, conférant une protection dès la première, voire la deuxième injection du vaccin et suffisant à induire pour la vie cette mémoire immunitaire protectrice. En fonction de la maladie ciblée, une à deux injections seront requises et il peut ne pas être nécessaire de faire des injections de rappel. La deuxième stratégie a pour avantage de ne pas proliférer dans l'organisme, puisque le pathogène est tué, mais, en perdant cette propriété, ce vaccin inactivé perd une part de son pouvoir activateur (on parle de pouvoir immunogène) et il devient nécessaire de l'injecter deux à trois fois et de pratiquer des rappels pour obtenir une protection immunitaire équivalente. Ainsi le vaccin vivant atténué antipolio est-il plus rapidement efficace que le vaccin inactivé. Pour cette raison, la forme atténuée reste recommandée dans les pays où la maladie persiste, alors que dans nos pays, où elle est éliminée, le vaccin inactivé suffit. La troisième stratégie consiste à isoler la fraction active du pathogène contre lequel il est nécessaire et suffisant d'induire des anticorps. Ainsi les vaccins antidiphtérie et antitétanos ne contiennent-ils que les formes totalement inactivées des toxines qui sont responsables de ces deux redoutables maladies mortelles. Le vaccin antihépatite B ne contient, lui aussi que des fragments de surface du virus, contre lesquels, il suffit de développer des anticorps pour empêcher la pénétration de ce virus dans l'organisme. Les vaccins contre les pneumocoques ou les méningocoques, sont composés de sucres complexes hautement purifiés extraits de l'enveloppe ou de la capsule de ces bactéries contre lesquels l'organisme développe des anticorps protecteurs. Ces vaccins, comme les précédents, nécessitent d'être injectés deux à trois fois, ainsi que des rappels pour induire une protection efficace et durable.

Il est également parfois nécessaire, dans ces deux dernières stratégies de vaccins inactivés ou fragmen-

taires, de renforcer le potentiel activateur de ces vaccins en y associant des adjuvants. Deux types d'adjuvants sont utilisés : soit un sel d'aluminium entrant dans la composition de plusieurs vaccins, tels que les vaccins antitétanos ou antidiphtérie, dès les années 1930, soit une émulsion incorporée à quelques nouveaux vaccins depuis les années 1990 et entrant dans la composition de certains vaccins contre la grippe, le papillomavirus ou le paludisme. Sans ces adjuvants connus depuis longtemps, et malgré des injections répétées, la production d'anticorps ne serait pas suffisante.

### Les associations de vaccins sont-elles aussi efficaces que des vaccins isolés ?

Le système immunitaire du nouveau-né, totalement préservé de toute stimulation pendant la vie fœtale, est exposé dès la sortie de l'utérus à un déluge simultané de nouveaux éléments de l'environnement. Cette avalanche d'antigènes contribue à construire ses défenses. De même les vaccins administrés aux nourrissons, fréquemment associés les uns aux autres afin de limiter le nombre d'injections, permettent-ils d'éduquer simultanément leurs défenses. Des études longues et rigoureuses vérifient, sous le contrôle des autorités sanitaires, que ces associations induisent les mêmes défenses immunitaires, de même intensité et de même durée, que les vaccins isolés. Ces associations de vaccins sont le plus souvent composées de vaccins (dits sub-unitaires) contenant les fragments actifs des agents infectieux. Les plus utilisées sont les associations : diphtérie-tétanos-coqueluche (H b). Cependant les vaccins vivants atténués antirougeole-oreillons-rubéole (ROR) peuvent également être associés et induisent des réponses simultanées très puissantes à ces trois vaccins. Le système immunitaire qui les reçoit peut aisément faire face à ces associations, discriminer chacun des produits ou « antigènes » vaccinaux, et induire une réponse immunitaire adaptée et une mémoire d'aussi bonne qualité que contre des vaccins administrés seuls.

### Les poussées de fièvre après les vaccins font-elles partie des défenses immunitaires ?

Le formidable travail qu'effectue le système immunitaire pour produire des anticorps et des défenses immunitaires protectrices ne peut se réaliser qu'au prix d'une activation puissante. Les vaccins, qu'ils contiennent ou non des adjuvants, qu'il s'agisse d'associations ou non, obéissent à ce phénomène et peuvent engendrer une inflammation au site de l'injection ou une fièvre passagère, au même titre que toute réponse immunitaire efficace, quelle qu'elle soit.

Ainsi les vaccins, en mimant les agents infectieux, offrent l'inestimable avantage de provoquer l'élaboration des défenses immunitaires et de leur mise en mémoire en évitant la maladie elle-même. Les vaccinations, associées aux mesures d'hygiène, permettent de combattre ou d'éliminer des maladies infectieuses potentiellement mortelles et d'éviter plus de deux millions

de décès par an. L'éradication de la variole, infection dont le taux de mortalité était d'environ un tiers, par la vaccination est certainement la plus brillante démonstration de l'efficacité de ces stratégies. La vaccination antipoliomyélite a permis d'éliminer de la plupart des pays cette infection aux séquelles redoutables, et la

vaccination antirougeole devrait permettre d'éradiquer une infection faussement réputée bénigne, représentant une des premières causes de mortalité infantile dans le monde. La liste des succès des réponses immunitaires engendrées par les vaccins est aussi longue que la mémoire immunitaire qu'ils induisent. 🌸

## La rougeole : comparaisons internationales

La rougeole était jusqu'à une période récente, parmi les maladies infectieuses susceptibles d'être prévenues par une vaccination, celle qui était responsable du plus grand nombre de décès dans le monde.

Cette maladie fait l'objet d'un plan OMS d'élimination grâce à la vaccination, lequel a obtenu des résultats spectaculaires dans les pays en voie de développement, alors que, paradoxalement, la maladie suscite des inquiétudes dans les pays industrialisés, notamment en Europe et particulièrement en France.

### Le Plan d'élimination de la rougeole

On entend, par élimination, la situation dans laquelle l'introduction d'un cas au sein d'une population n'est suivie d'aucune chaîne de transmission de la maladie, ce qui suppose un niveau d'immunité élevé de la population.

Ce but a été atteint dans la région OMS des Amériques en 2000. En 2003, l'OMS a mis en place dans la région Europe un plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale, supposé éliminer ces maladies en 2010 [44]. Ce plan a été décliné par les autorités sanitaires françaises en 2005 [52].

Dans les autres régions du monde, l'objectif est limité au contrôle de la maladie et des épidémies.

Ce plan comporte trois phases résumées dans le tableau 1 [44]. La phase IIIa de quasi-élimination de la rougeole (la phase IIIb étant relative à l'élimination de la rubéole congénitale) suppose, compte tenu d'un  $R_0$  de la maladie compris entre 10 et 20, que 95 % de la population soit immune, et donc ait reçu deux doses de vaccin. Des moyens spécifiques de surveillance sont nécessaires à cette phase com-

### Daniel Floret

Professeur de pédiatrie, université Claude Bernard Lyon1, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, président du Comité technique des vaccinations

tableau 1

### Les stades d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale [44]

Phase	Niveau de contrôle	Couverture vaccinale	Situation épidémiologique
IIIb	Quasi-élimination de la rougeole et prévention de la rubéole congénitale	Couverture très élevée (>95 %) et durable par deux doses de vaccin antirougeoleux, et couverture élevée (>90 %) et durable par une dose de vaccin antirubéoleux au minimum chez les femmes en âge de procréer	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interruption de la transmission endémique de la rougeole</li> <li>● Faible niveau de susceptibilité à la rougeole dans la population</li> <li>● Incidence du SRC &lt; 1 pour 100 000 naissances d'enfants vivants</li> <li>● Faibles niveaux de susceptibilité à la rubéole parmi les femmes en âge de procréer</li> </ul>
IIIa	Quasi-élimination de la rougeole	Couverture très élevée (>95 %) et durable par deux doses de vaccin antirougeoleux	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Interruption de la transmission endémique de la rougeole</li> <li>● Faible niveau de susceptibilité à la rougeole dans la population</li> </ul>
II	Contrôle de la rougeole	Couverture élevée (>90 %) et durable par une dose de vaccin antirougeoleux au minimum	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Faible morbidité avec poussées épidémiques périodiques de rougeole</li> <li>● Intervalle entre épidémies de rougeole &gt; 5 ans</li> </ul>
I	Contrôle limité de la rougeole	Couverture faible à moyenne (≤90 %) par le vaccin antirougeoleux	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Morbidité importante avec fréquentes poussées épidémiques de rougeole</li> <li>● Intervalle entre épidémies de rougeole ≤ 5 ans</li> </ul>

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.



## Les vaccinations

portant une documentation biologique des cas, une surveillance génotypique des souches circulantes pour identifier les souches importées et préciser leur origine et une notification systématique des cas. Ces points ont fait l'objet de recommandations spécifiques du Plan national d'élimination [52], avec notamment une réinscription de la rougeole à la liste des maladies à déclaration obligatoire.

### Les programmes de vaccination contre la rougeole dans le monde

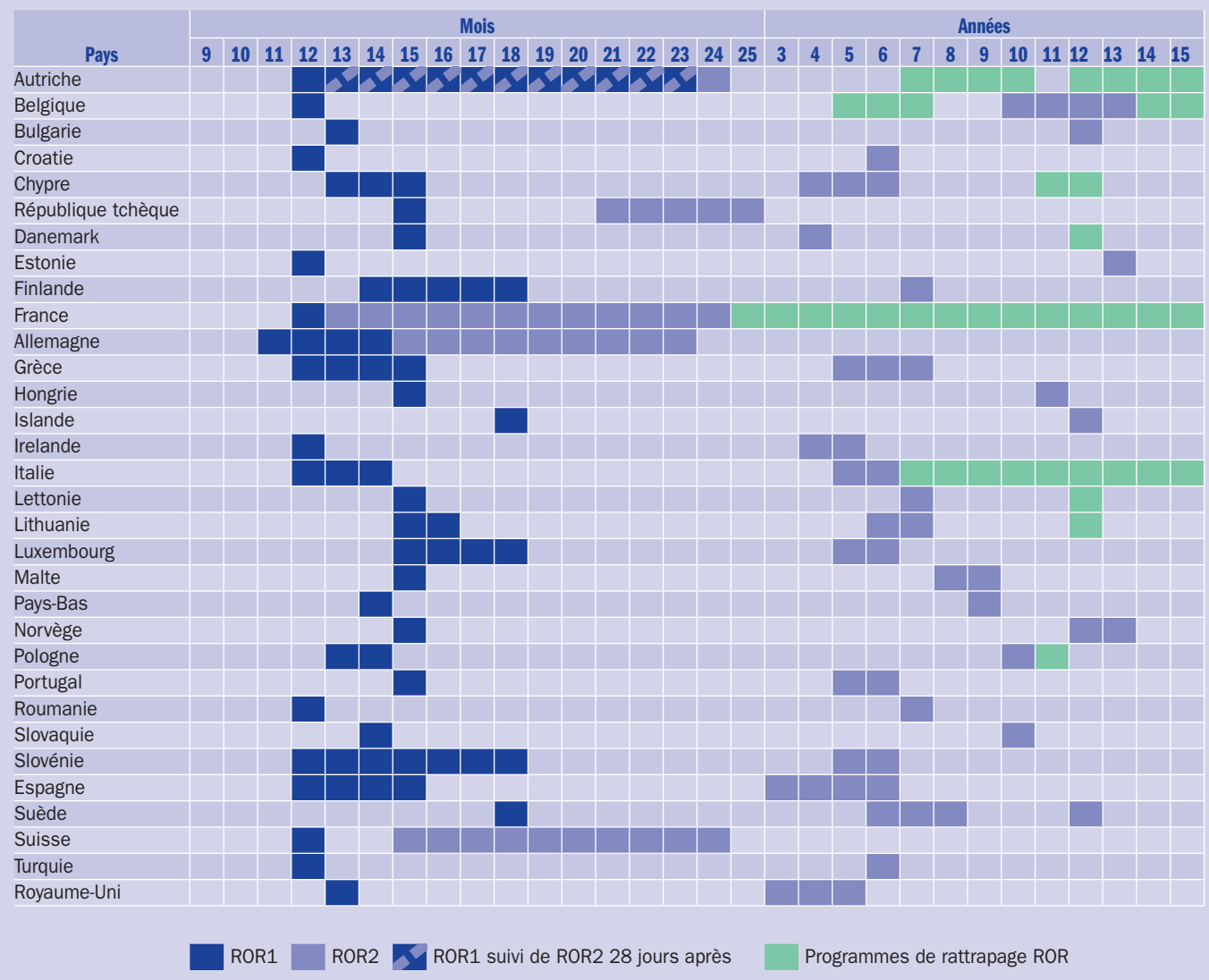
Dans les pays du tiers-monde, le programme élargi de vaccination (PEV) mis en place par l'OMS ne comporte que l'administration d'une seule dose de vaccin rougeole monovalent à l'âge de 9 mois [43]. En fait, en 2008,

sur les 193 États membres de l'OMS, 133 (soit 69 %) offraient une seconde dose de vaccin rougeole [47].

Les pays industrialisés utilisent tous le vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons (MMR) avec un schéma vaccinal à deux doses. C'est notamment le cas en Europe [18] (tableau 2). La première dose de vaccin est le plus souvent administrée à 12 mois. La France administre cette première dose à 9 mois pour les enfants en collectivité, l'Allemagne à 11 mois pour tous. D'autres (Italie, Bulgarie) l'administrent entre 12 et 15, voire 18 mois (Finlande). La seconde dose est administrée dans la deuxième année, 4 semaines par rapport à la première en Autriche, avec un intervalle d'au moins 4 semaines (France) ou 8 semaines (Suisse), ou à 18 mois (Canada). D'autres États administrent la

tableau 2

Schémas vaccinaux rougeole-rubéole-oreillons en Europe [18] selon l'âge à la vaccination



seconde dose à l'entrée en collectivité : c'est le cas des États-Unis et de l'Allemagne (4-6 ans), mais aussi du Royaume-Uni (3-5 ans), de la Finlande (6 ans), de l'Italie (5-6 ans), de l'Espagne (3-6 ans) ou de la Suède (6-8 ans). Enfin, certains pays, comme la France et l'Italie notamment, ont des programmes de rattrapage vastes pour les enfants non vaccinés, d'autres (Pologne, Danemark) ont des programmes de rattrapage ciblés. Le Royaume-Uni a réalisé en 2008-2009 une campagne de rattrapage limitée dans le temps.

### Les couvertures vaccinales dans le monde

Les couvertures vaccinales précises de chaque État sont difficiles à connaître. Globalement, dans le monde en 2008 [47], 83 % des enfants ont reçu au moins une dose de vaccin rougeole avant leur deuxième anniversaire (contre 73 % en 1990). La couverture pour la première dose a été estimée en 2007 à 74 % en Afrique, 93 % dans la région OMS des Amériques, 84 % pour la région Méditerranée orientale, 94 % pour l'Europe, 73 % pour l'Asie du Sud-Est, et 92 % pour la région Pacifique occidentale [45].

En Europe, la couverture vaccinale est très variable d'un pays à l'autre. Dans la plupart des pays, elle est au-dessous de 90 % (pour au moins une dose à l'âge de 2 ans). En outre, il existe des disparités régionales (Suisse, Allemagne, France). Au sein de ces pays, certaines populations apparaissent sous-vaccinées : c'est notamment le cas des gens du voyage en France, des Rom à l'origine de bouffées épidémiques en Bulgarie [19] et en Europe. La France appartient clairement à ce groupe de pays : la couverture vaccinale à une dose avant 2 ans a longtemps stagné entre 85 et 87 %, mais a récemment franchi la barre des 90 % ; toutefois, seuls 30 % des nourrissons avaient reçu deux doses en 2006 [27]. Par contre, il existe un rattrapage ultérieur

puisque la dernière enquête de 2004-2005 concernant les enfants de CM2 révèle une couverture vaccinale de 95,7 % pour la première dose et de 74,2 % pour la seconde dose [27] (tableau 3).

Un groupe de pays présente une couverture vaccinale élevée, proche de 100 % : il s'agit de la Finlande et de trois États dans lesquels la vaccination par MMR est obligatoire : Slovénie, Slovaquie et Hongrie [41].

### La situation épidémiologique de la rougeole dans le monde

Entre 2000 et 2007, le nombre de cas de rougeole notifié dans le monde est passé de 852 937 à 279 006, soit une réduction de 67 % [45]. Toutes les régions de l'OMS ont enregistré une réduction, la plus forte dans la région des Amériques (93 %), la plus faible dans la région d'Asie du Sud-Est (12 %).

Durant la même période, la mortalité mondiale par rougeole a été réduite de 74 %, passant d'un nombre estimé de décès de 750 000 à un nombre estimé de 197 000 [45]. La réduction en pourcentage la plus élevée a été enregistrée dans les régions de Méditerranée orientale (90 %) et africaine (89 %). L'OMS a estimé qu'entre 2000 et 2007 près de 11 millions de décès par rougeole avaient été évités, dont près de 9,5 millions dans les 47 pays identifiés comme prioritaires [45]. Ces résultats ont été obtenus à la fois par les actions permettant une augmentation de la couverture vaccinale systématique, mais aussi par les activités de vaccination supplémentaires contre la rougeole.

En Europe, une circulation active de la rougeole se poursuit : alors que le nombre de cas notifiés était passé de 8 223 en 2006 à 3 909 en 2007 (7), 7 173 cas ont été notifiés en 2009 [20].

La plupart des cas (91 %) proviennent de 5 pays : Bulgarie, France, Suisse, Royaume-Uni et Allemagne. Ces

tableau 3

### Couverture vaccinale contre la rougeole (1 dose) chez les enfants à l'âge de 2 ans en Europe (d'après Muscat M. [41])

	Couverture vaccinale	Années
Suisse	82 %	1991-2000
Royaume-Uni	< 90 %	1999-2006
Irlande	< 90 %	2004-2006
Allemagne	< 70 %	1996-2003
Italie	< 90 %	2004-2006
Finlande	> 95 %	1995-2003
Islande	90-99 % (2 doses)	1999-2006
Slovénie*	94-96 %	1996-2006
Slovaquie*	> 99 %	1999-2006
Hongrie*	> 99 %	1999-2006

\* Vaccination obligatoire.



## Les vaccinations

pays rapportent des flambées épidémiques, notamment dans des populations ciblées comme les Roms ou les communautés anthroposophiques, les écoles notamment confessionnelles (France), les crèches, les hôpitaux. Les tranches d'âge les plus affectées sont les nourrissons (10 % ont moins de 1 an) et les jeunes enfants, mais aussi les adolescents et les adultes jeunes (18 % sont âgés de 20 ans ou plus). Ces patients ont été hospitalisés dans environ 40 % des cas et 10 décès ont été notifiés en 2010 : 7 en Bulgarie, 2 en France et 1 en Hollande. Parmi ces cas, seuls 4 % avaient reçu plus d'une dose de vaccin, et 77 % de ceux dont le statut vaccinal est connu n'avaient pas été vaccinés (15 % avaient reçu une dose).

Ce profil épidémiologique est comparable à la situation observée en France, qui est donc actuellement un des pays les plus affectés. Une épidémie sévit en effet depuis 2008 avec plus de 2 800 cas déclarés [29]. La circulation du virus s'intensifie en 2010, 659 cas ayant été enregistrés durant le premier trimestre avec un âge médian de 14 ans. Des cas groupés sont survenus dans les crèches, les écoles, chez des étudiants et dans des campements de gens du voyage. Des épisodes de transmission nosocomiale ont également été rapportés.

Certains États ont au contraire éradiqué ou quasi éradiqué la maladie et ne déclarent aucun cas en 2009 : Finlande, Slovaquie, Slovénie, Hongrie, Suède, Croatie, Chypre, Estonie, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Norvège, Portugal.

Il existe bien entendu une corrélation entre ces situations épidémiques contrastées et la couverture vaccinale.

La survenue de nombreux cas chez les adolescents et les adultes est la conséquence de l'accumulation de poches de sujets ayant échappé à la fois à la maladie et à la vaccination. Une étude de séroprévalence réalisée en Bulgarie le montre clairement : le pourcentage de sujets réceptifs est de 30,4 % entre 2 et 4 ans, 25,9 % entre 5 et 9 ans, 20,7 % entre 10 et 19 ans, 10,1 % entre 20 et 39 ans et de 9 % au-delà de 40 %, donc constamment au-dessus des 5 % nécessaires pour l'arrêt de la circulation du virus [16].

### En conclusion

Cette maladie, qui fait l'objet d'un plan OMS d'élimination, présente une situation épidémiologique contrastée, marquée par une réduction importante de l'incidence dans les pays en voie de développement où elle était responsable d'une lourde mortalité, alors qu'une tendance à la résurgence apparaît dans les pays industrialisés, en tout cas en Europe. Les premiers bénéficient de la « lune de miel » qui se manifeste lors de la mise en place dans une population d'une vaccination procurant une immunité de groupe. Les seconds vivent les suites de cette période de lune de miel au cours de laquelle, du fait d'une couverture vaccinale insuffisante, ils ont accumulé un nombre important de sujets ayant échappé à la maladie et à la vaccination. L'élimination réelle de la rougeole ne pourra vraisemblablement pas être obtenue tant que le pourcentage de sujets immunisés n'atteindra pas de manière uniforme le seuil de 95 % permettant l'arrêt de la circulation du virus. 🌸



# Perception des médecins et organisation d'une campagne locale

Globalement, l'image de la vaccination est positive chez les médecins et dans la population générale. Une étude de l'INPES auprès des médecins généralistes montre que près de 80 % sont très favorables à la vaccination. Dans le cas de survenue d'une épidémie localisée – comme l'infection invasive à méningocoques de séro groupe B dans la région de Dieppe –, il est nécessaire de mettre en place un dispositif et une campagne spécifiques.

## Perception de la vaccination par les médecins généralistes

**Christine Jestin**  
Médecin de santé publique

**Arnaud Gautier**  
Bio-statisticien,  
Institut national de la prévention et d'éducation pour la santé (INPES)

Les vaccinations ont toujours suscité des réactions ambivalentes dans la population, chez les professionnels de santé et leaders d'opinion, exprimées par de la confiance ou de la méfiance. Pourtant, la vaccination est l'intervention de prévention la plus efficace, sinon la seule, contre certaines maladies infectieuses. D'après le modèle de Chen [11], quand une maladie infectieuse est sévère et qu'elle présente un nombre élevé de cas, responsable de complications et de décès, son vaccin est très attendu. Devenu disponible, les médecins et la population l'accueillent très favorablement, vaccinent et se font vacciner. Les épidémies disparaissent, cas et complications se font plus rares et les effets indésirables deviennent alors sujet de préoccupation et peuvent amener une fraction de la population et des médecins à ne pas y adhérer. Cette fraction peut ralentir les efforts faits pour éliminer la maladie : ainsi l'épidémie de rougeole qui sévit en France depuis l'été 2008 a mis en lumière les poches de personnes non vaccinées [51]. Les autres causes de non-vaccination

sont connues : négligence, méconnaissance, oubli, occasion manquée, crainte des effets secondaires, nécessité de laisser faire la nature ; plus rarement en France, les idées religieuses ou philosophiques. L'influence du médecin et sa relation de confiance avec le patient sont des déterminants essentiels pour le convaincre de l'intérêt de la vaccination [54], même si parfois ils sont insuffisants.

Depuis 1992, l'Institut national de la prévention et de l'éducation en santé (INPES) organise à intervalles réguliers des Baromètres santé qui permettent de suivre l'état de l'opinion, la perception, des médecins et de la population, sur de nombreux thèmes de santé et de prévention dont les vaccinations. Les résultats de ces études permettent notamment d'estimer le climat de confiance à l'égard des vaccinations, nécessaire pour apprécier l'impact des politiques publiques et leur mise en œuvre. Le Baromètre médecins généralistes 2009, réalisé avant l'épidémie de grippe A (H1N1), témoignait d'un haut niveau de confiance des médecins



## Les vaccinations

généralistes vis-à-vis de la vaccination en général et de la vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR) en particulier, et permettait de décrire les médecins qui expriment une opinion favorable ou défavorable à la vaccination.

### Méthode

Les Baromètres santé médecins généralistes sont des enquêtes périodiques qui mesurent les perceptions, attitudes et pratiques des praticiens exerçant une activité libérale en France métropolitaine [24]. La sixième enquête depuis 1992 s'est déroulée du 6 novembre 2008 au 31 janvier 2009 auprès d'un échantillon aléatoire de 2 083 médecins généralistes, soit environ un médecin sur trente exerçant en France métropolitaine. Parmi les médecins interrogés, 1 898 ont répondu par téléphone à un questionnaire multithématique d'environ 25 minutes ; 185 médecins ont préféré répondre à ce questionnaire par Internet, solution proposée à tout médecin qui refusait l'entretien téléphonique.

Le module « vaccinations » questionnait les médecins généralistes sur leurs opinions et leurs pratiques sur la vaccination en général, la vaccination ROR, contre l'hépatite B, le BCG, les vaccinations plus récentes (pneumocoques, vaccin hexavalent, HPV) et celles qui ne sont pas recommandées par le calendrier vaccinal (rotavirus, varicelle).

### Résultats

#### Opinion sur la vaccination en général

En 2009, la quasi-totalité (97,5 %) des médecins généralistes interrogés disaient être favorables aux vaccinations en général : les trois quarts (76,9 %) y étaient « très favorables » et un sur cinq « plutôt favorable » (20,6 %).

L'opinion des médecins « très favorables à la vaccination » n'a pas varié depuis 1998, année où une diminution nette des médecins très favorables à la vaccination avait été observée par rapport à 1994, passant de 85,2 à 76,1 % (tableau 1).

Une analyse multivariée permettant d'identifier les facteurs associés au fait d'être un médecin généraliste « très favorable » à la vaccination (tableau 2) met en évidence la pratique d'un nombre d'actes quotidiens important, l'exercice en cabinet de groupe, en secteur 1, la participation à un réseau de soins, et l'absence d'exercice particulier (homéopathie, par exemple).

Les médecins défavorables aux vaccinations (« plutôt pas favorable » ou « pas du tout favorable ») sont très peu nombreux, représentant 2 % des médecins interrogés. Ils sont plus âgés : 80,5 % des médecins défavorables ont plus de 50 ans, alors qu'ils ne représentent que 53,3 % des favorables (« très » et « plutôt » favorable) à la vaccination. La très grande majorité (95,1 %) des médecins défavorables à la vaccination pratiquent régulièrement ou systématiquement un exercice particulier, travaillent plus souvent seuls (78,1 % *versus* 47,4 % des favorables), à temps partiel : 41,5 % exercent 4 jours ou moins pour 18,5 % des médecins ayant une opinion favorable ; ils

sont aussi moins souvent installés en secteur 1 (43,9 % *versus* 90,1 % des favorables). Ils font plus rarement partie d'un réseau (9,8 % *versus* 39,6 % des favorables). L'opinion défavorable n'est pas influencée par la taille de l'agglomération ou la zone géographique d'exercice, l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) ou le nombre de journées de formation médicale continue (FMC) suivies dans l'année. Par ailleurs, les médecins défavorables aux vaccinations sont peu vaccinés contre l'hépatite B et contre la grippe : 73,2 % des médecins ayant une opinion défavorable à la vaccination ne sont pas vaccinés contre l'hépatite B contre seulement 10,2 % des médecins favorables ; seuls 4,9 % des médecins défavorables à la vaccination déclarent avoir été vaccinés contre la grippe l'hiver précédant l'enquête contre 76,4 % des médecins favorables.

#### Opinion sur la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR)

Les médecins généralistes interrogés sont très favorables à la vaccination ROR : 82,1 % disent être « très favorables » et 14,7 % « plutôt favorables » (tableau 3). L'augmentation des médecins très favorables constatée entre 1994 et 2003 s'est poursuivie en 2009, avec une augmentation de 3,1 points depuis 2003 et de près de 10 points depuis 1994.

Les facteurs liés au fait de se déclarer « très favorable » à la vaccination ROR sont similaires au fait d'être très favorable à la vaccination en général ; les médecins de moins de 40 ans sont cependant plus souvent « très favorables » à cette vaccination que les plus de 50 ans (87,6 % *versus* 80,1 %). La part des médecins qui ne sont pas favorables à la vaccination ROR (« plutôt pas » ou « pas du tout ») a baissé, passant de 4,9 % en 2003 à 3,1 % en 2009.

### Discussion

Les Baromètres santé médecins généralistes réalisés depuis 1992 sont des outils précieux pour l'INPES dans le suivi de l'évolution des opinions des médecins sur la vaccination. En quinze ans, leur confiance dans la vaccination en général et dans la vaccination ROR en particulier est restée stable, avec globalement plus de 95 % d'opinion favorable. La confiance exprimée dans cette enquête en la vaccination ROR est encore plus fortement exprimée par les jeunes médecins, qui ne la considèrent donc pas comme une pratique désuète, ce qui est très encourageant pour l'avenir. On sait que l'enseignement des vaccinations pendant les études médicales tient une place étroite dans les programmes, or les résultats du baromètre sembleraient indiquer qu'il est cependant efficace.

Le profil des médecins les plus favorables à la vaccination en général est superposable à celui des médecins ayant une opinion très favorable à la vaccination ROR. Ce sont aussi ces médecins qui pratiquent le plus les vaccinations et disent eux-mêmes être à jour de leurs vaccinations (notamment pour la grippe et l'hépatite B).

Cependant, certains médecins sont moins favorables aux vaccinations et sans doute moins enclins à réaliser

tableau 1

**Évolution des opinions sur la vaccination en général (en %)**

	1994 (n = 1 013)	1998 (n = 2 073)	2003 (n = 2 057)	2009 (n = 2 083)
Très favorable	85,2	76,1	75,5	76,9
Plutôt favorable	12,5	21,5	21,6	20,6
Plutôt pas favorable	1,4	1,5	1,9	1,6
Pas du tout favorable	0,4	0,3	0,4	0,4
Nsp	0,5	0,6	0,6	0,5

tableau 2

**Facteurs associés au fait de déclarer être « très favorable » à la vaccination en général (n = 2030)**

	%	Odds/ratio ajusté	Indice de confiance à 95 %
<b>Sexe</b>			
Hommes	76,8	1	
Femmes	77,3	1,2	0,9 ; 1,6
<b>Âge</b>			
40 ans ou moins	80,9	1	
41/50 ans	77,6	1,0	0,7 ; 1,4
51 ans et plus	75,5	1,1	0,7 ; 1,5
<b>Pratique d'un mode d'exercice particulier</b>			
Non	86,9	1	
Occasionnellement	80,8	0,6***	0,4 ; 0,8
Régulièrement ou systématiquement	56,3***	0,2***	0,1 ; 0,3
<b>Nombre d'actes par jour</b>			
1 à 15	61,3	1	
16 ou plus	79,9***	1,9***	1,5 ; 2,6
<b>Secteur d'exercice</b>			
Secteur 2 ou non conventionné	54,4	1	
Secteur 1	79,7***	1,9***	1,4 ; 2,7
<b>Réseau</b>			
Non	74,1	1	
Oui	81,5***	1,4**	1,1 ; 1,8
<b>Type de cabinet</b>			
Groupe	81,8	1	
Individuel	71,8***	0,7**	0,6 ; 0,9

\*\* : p&lt;0,01 ; \*\*\* : p&lt;0,001.

tableau 3

**Évolution des opinions sur la vaccination ROR depuis 1994 (en %)**

	1994 (n = 1 013)	1998 (n = 2 073)	2003 (n = 2 057)	2009 (n = 2 083)
Très favorable	72,9	76,5	79,0	82,1
Plutôt favorable	20,8	17,1	15,8	14,7
Plutôt pas favorable	3,0	4,4	3,6	2,0
Pas du tout favorable	2,8	1,7	1,3	1,1
Nsp	0,5	0,3	0,3	0,1



les vaccinations recommandées. Leur part reste faible ; ces résultats sont à mettre en miroir des baromètres réalisés auprès de la population : il est vraisemblable que ce sont ces mêmes médecins qui reçoivent une plus grande part de patients également réticents ou opposés aux vaccinations, patients qui expriment par ailleurs un recours beaucoup plus fréquent, sinon exclusif, aux médecins à exercice particulier [1].

Il n'a pas été évoqué dans cet article les pratiques de vaccination déclarées par les médecins et qui ne

reflètent pas systématiquement leur opinion, pour certaines vaccinations (hépatite B en particulier) en raison de différents obstacles comme laissent à penser les analyses complémentaires qui seront publiées dans le baromètre santé médecins généralistes 2009.

De nouvelles études en cours permettront de confirmer si ce capital de confiance reste acquis ou s'est altéré après les doutes dans l'opinion publique suscités par la campagne de vaccination contre le virus pandémique A (H1N1) à la fin de l'année 2009. 🌸

# Organisation d'une campagne de vaccination locale : l'exemple de Dieppe

**Sabine Henry**

Direction générale  
de la Santé

**Corinne Leroy**

ARS

de Haute-Normandie

**Jean-Philippe Leroy**

Centre hospitalier

universitaire

de Rouen

(Seine-Maritime)

La Seine-Maritime, notamment la région dieppoise, connaît depuis 2003 une situation d'hyper-endémie d'infections invasives à méningocoques (IIM) de sérotype B liée à une souche particulière : le clone B : 14 : P1.7,16. Les autorités sanitaires se sont orientées vers le vaccin MenBVac® développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) pour faire face à une situation épidémique comparable. Ce vaccin montre une protection croisée contre la souche de Seine-Maritime [56]. En 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé la vaccination par MenBVac® des enfants et adolescents de 1 à 19 ans de Seine-Maritime, selon un schéma à quatre doses (primo-vaccination à trois doses et rappel un an après) et en fonction du calendrier de livraison du vaccin par le NIPH [25].

Sur la base des recommandations du CSHPF puis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP), la gestion de cette situation d'hyper-endémie nécessite le recours à un dispositif de vaccination innovant et adapté aux spécificités du vaccin MenBVac®. Les difficultés rencontrées en termes de « ressources vaccinales », du fait notamment des capacités de production limitées du NIPH, nécessitent l'adaptation constante des mesures de gestion.

### Organisation de la vaccination : des difficultés rencontrées...

L'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) impose l'utilisation du vaccin MenBVac® par dérogation au titre de l'urgence sanitaire : article L. 3110 initialement, puis modifié en L. 3131-1 du Code de santé publique<sup>1</sup>.

Du fait d'un nombre limité de doses vaccinales disponibles, la campagne de vaccination a été mise en place

progressivement. Elle a démarré en juin 2006 et ciblait dans un premier temps les tranches d'âge et la zone géographique les plus touchées (enfants de 1 à 5 ans de trois cantons situés dans la zone ouest de Dieppe).

La stratégie vaccinale nécessite d'être réexaminée et adaptée en fonction de l'analyse épidémiologique départementale et du calendrier de livraison du vaccin. Ainsi le HCSP a recommandé de [25] :

- proposer la vaccination à l'ensemble des enfants et adolescents qui résident ou sont scolarisés dans six cantons situés dans la zone ouest de Dieppe (*zone I*) du fait de la mise à disposition de nouveaux lots à partir de la fin 2007 ;

- modifier le schéma vaccinal initial (primo-vaccination à deux doses et rappel six mois après) pour atteindre l'objectif principal de la campagne : interrompre la transmission du clone B : 14 : P1.7,16 par une vaccination efficace couvrant le plus rapidement possible les groupes d'âge les plus exposés au risque dans la zone ;

- élargir la vaccination aux nourrissons de moins de 1 an, puis aux enfants et adolescents qui résident ou sont scolarisés dans les cantons situés dans la zone est de Dieppe (*zone II*), puis à quatre cantons de la Somme (*zone III*).

La figure 1 présente le déroulement chronologique des campagnes de vaccination.

L'évolution des recommandations implique une adaptation continue du dispositif : organisation de la vaccination des enfants de moins de 10 ans sur un site unique et mise en œuvre de campagnes d'équipes mobiles pour vacciner les jeunes sur leur lieu de scolarité. Enfin, pour proposer la vaccination aux nouveaux éligibles (nouveaux-nés à partir de 2 mois et nouveaux arrivants âgés de 2 mois à 19 ans), le site unique du canton se transforme en dispositif permanent d'accueil de tous les éligibles, régulièrement ouvert une semaine toutes les trois semaines.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.

1. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT00006072665&idArticle=LEGIARTI000006687867&dateTexte=20100207>

Du fait du peu de données disponibles sur la tolérance du vaccin chez le jeune enfant, un dispositif de pharmacovigilance renforcée a été mis en place par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

### ...aux atouts développés

Le travail de structuration du dispositif de vaccination a bénéficié de la méthodologie rigoureuse de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de Seine-Maritime et de la coopération de l'ensemble des partenaires locaux, en particulier celle des centres hospitaliers de Dieppe et de Rouen, en termes de compétences médicales et logistiques. La pluridisciplinarité du comité de pilotage mis en place a permis d'optimiser l'organisation et de faciliter la mise en œuvre du dispositif. Les différents partenaires ont validé les propositions de travail sur les volets essentiels de la campagne : l'organisation d'un centre de vaccination, la formation des professionnels et la communication.

L'organisation d'un centre de vaccination nécessite l'élaboration d'une fiche de poste correspondant à chaque poste de la chaîne vaccinale et d'une fiche navette permettant de valider le passage des familles sur les différents postes, ainsi que d'assurer la traçabilité de la prise en charge. La disponibilité d'un coordinateur médical pour répondre aux questions techniques des professionnels est indispensable, de même que celle d'un coordinateur chargé de l'organisation générale et de la gestion des ressources humaines. Le nombre important d'intervenants permet une meilleure gestion du temps, une cohérence de la prise en charge, un accueil et un accompagnement des familles, ainsi qu'une

sécurisation médicale. La gestion des stocks de vaccins est assurée par la pharmacie à usage interne du centre hospitalier de Dieppe.

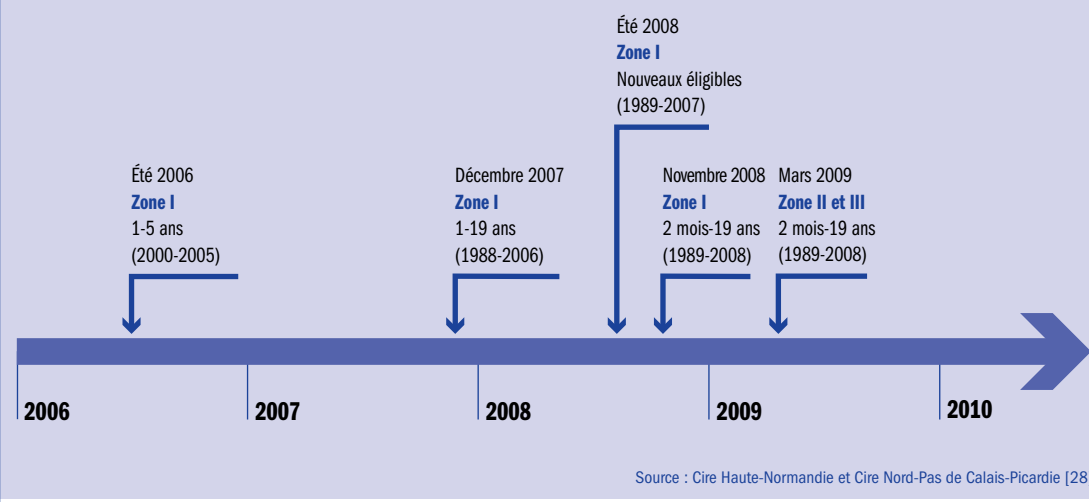
La formation adaptée des professionnels participant à cette action de santé publique est un des atouts de la réussite. Il convient d'expliquer à chacun ses missions à l'aide de sa fiche de poste, tout en apportant toutes les informations médicales disponibles sur le vaccin. Ces professionnels peuvent ainsi répondre aux questions des familles et fournir des précisions techniques sur les différents documents envoyés par les autorités sanitaires.

La communication bénéficie d'importants relais d'information (médias locaux, professionnels du conseil général, de l'Éducation nationale, des services de la petite enfance, association « Audrey 76 », élus...), qui permettent de surmonter les aléas rencontrés. Multiforme et transparente, elle facilite l'adhésion de la population à la campagne de vaccination, ainsi que la gestion au jour le jour. Les moyens de communication, spécifiques et variés, sont :

- plate-forme téléphonique pour faciliter la prise et la gestion des rendez-vous, le suivi de vaccination et pour répondre aux questions éventuelles des familles. La mise en œuvre de cet outil indispensable est assurée aujourd'hui par le CHU de Rouen ;
- numéro Azur pour informer les familles et les différents acteurs locaux ;
- courriers envoyés aux familles et aux professionnels de santé ;
- site Internet d'information sur l'organisation de la campagne de vaccination ;
- animation de réunions publiques avec les élus locaux, la population et les professionnels.

figure 1

### Déroulement chronologique des campagnes de vaccination par le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme







## Les vaccinations

### Bilan et perspectives de la campagne de vaccination

L'expérience acquise lors de la première étape de la campagne [34] s'est avérée essentielle pour adapter le dispositif lors de la poursuite de la campagne de vaccination en Seine-Maritime, puis son élargissement dans la Somme.

La baisse de l'hyper-endémie observée sur la zone de Dieppe suggère un impact favorable de la campagne de vaccination réalisée depuis 2006. Toutefois, les

résultats montrent une couverture vaccinale faible chez les jeunes adultes et une diminution de 14 % de la couverture vaccinale entre la primo-vaccination et la vaccination complète chez les plus jeunes de la zone de Dieppe (de 79 % à 65 % : tableau 1). En 2010, le HCSP recommande la poursuite des campagnes vaccinales avec le vaccin MenBvac® dans les zones et groupes d'âge jugés prioritaires en fonction de l'épidémiologie [25].

tableau 1

#### Nombre de résidents de Seine-Maritime éligibles concernés par la campagne et le pourcentage de couverture vaccinale (nombre d'enfants vaccinés sur le nombre d'enfants éligibles, selon l'année de naissance) pour la primo-vaccination et pour une vaccination complète

Année de naissance	Nombre d'éligibles	Primo vaccinés	Vaccination complète
<b>Zone I</b>			
2007-2008	2 207	72 %	<i>en cours</i>
1991-2006	20 452	79 %	65 %
1988-1990	3 700	45 %	32 %
<b>Zone II</b>			
1991-2008	11 923	77 %	
1989-1990	1 277	28 %	

Source : Cire Haute-Normandie et Cire Nord-Pas de Calais-Picardie [28].

# Danger et risques des vaccins : mythes et réalités

La surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des vaccins mis sur le marché ainsi que de tous les autres médicaments est assurée par l'Afssaps à partir des données de tolérance collectées par le système national de pharmacovigilance. Ces risques inhérents à toute politique de vaccination à grande échelle sont-ils appréhendés comme de véritables périls par l'opinion publique ? Pourquoi ?

## La pharmacovigilance des vaccins

**Alexis Jacquet**  
**Shéhérazade Ouaret**  
**Carmen Kreft-Jaïs**  
Département de pharmacovigilance, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables des médicaments ou produits mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré<sup>1</sup>, incluant donc les vaccins.

Les vaccins se différencient des autres médicaments principalement en raison de leur indication à titre préventif chez des personnes *a priori* bien portantes et souvent jeunes (nourrissons, enfants) pour un bénéfice individuel différé et inconnu *versus* un risque immédiat. Ainsi, de nos jours et dans le contexte d'une vaccination de masse, l'apport de nouveaux outils complémentaires à la pharmacovigilance classique s'avère justifié afin d'assurer une surveillance post-homologation renforcée.

### Description du système de pharmacovigilance

Le système français de pharmacovigilance est basé sur la notification spontanée des effets indésirables

1. Décret du 24 mai 1984 (JO du 30 mai 1984) livre V du Code de la santé publique. Décret 95/278 du 13 mars 1995. Décret 95-566 du 6 mai 1995. Décret 2007-1860 du 26 décembre 2007 (article R. 5121-150).

médicamenteux suspectés. Il est caractérisé par une proximité de terrain favorisant les contacts cliniques et les échanges d'informations grâce au réseau national des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'Hexagone [59]. Une obligation de signalement au CRPV territorialement compétent incombe à tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament.

Ce système est décentralisé pour le recueil des observations et centralisé au niveau de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour leur évaluation et la prise de décision qui peut en résulter. Le système communautaire de pharmacovigilance, fonctionnel depuis 1995, assure le recueil et la validation des observations de façon décentralisée au niveau de chaque État membre. Il assure par ailleurs une évaluation et une décision centralisées au niveau européen par l'Agence européenne du médicament (EMA).

La sous-notification est la principale difficulté à laquelle se heurte un système basé sur la déclaration spontanée par les professionnels de santé.



### Vers une pharmacovigilance renforcée et systématique des vaccins

Plusieurs arguments plaident en faveur de la mise en œuvre d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance dans les contextes particuliers d'utilisation d'un nouveau vaccin chez le nourrisson et l'enfant ou d'une campagne vaccinale :

- Les vaccins se distinguent des autres médicaments par leurs indications et leur mécanisme d'action.
- La survenue d'un effet indésirable très rare ne peut être identifiée lors des essais cliniques en dépit de l'inclusion d'un nombre de plus en plus important d'individus (30 000 à 70 000 sujets) dans les essais cliniques de nouveaux vaccins récemment mis sur le marché (anti-HPV, anti-rotavirus), d'où la nécessité d'une surveillance post-marketing.
- Le nombre des vaccinations et de vaccins disponibles a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance fait état d'une augmentation des notifications spontanées d'environ 57 % entre 1995, année de création de cette base de données, et l'année 2008.
- Les expériences passées de campagnes de vaccination massive, et plus particulièrement celle menée contre le virus de l'hépatite B, ont révélé les insuffisances d'un système de surveillance passive, notamment dans l'obtention des données nécessaires à l'évaluation du profil de sécurité d'emploi à long terme des vaccins concernés. En effet, il faut se rappeler que la notification de cas de sclérose en plaques au décours d'une vaccination anti-hépatite B en France en 1993 a eu pour conséquence un discrédit durable sur la vaccination. La majorité des études pharmaco-épidémiologiques nationales et internationales menées à ce sujet n'ont pas mis en évidence d'association causale entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition d'une première atteinte démyélinisante centrale.
- Périodiquement, des craintes sont exprimées sur la sécurité des vaccins et se révèlent par la suite sans fondement. Pour rappel, en France, au début des années 2000, une nouvelle maladie la « myofasciite à macrophages », attribuée à la présence d'adjuvants aluminiques dans les vaccins, a vu le jour.

La logistique de suivi renforcé de pharmacovigilance mise en œuvre durant les campagnes vaccinales, menées contre les infections invasives à méningocoque C et B ou plus récemment contre la grippe A(H1N1) ou à la suite de la commercialisation des vaccins anti-HPV, ont confirmé l'intérêt de nouveaux outils complémentaires à la surveillance classique basée sur la déclaration spontanée d'effets indésirables graves et/ou inattendus.

Minimiser le risque de survenue d'effets indésirables, liés à la prise de médicaments en anticipant ces risques avant que les produits soient commercialisés, tel fut le nouvel objectif de l'Afssaps et de l'EMSA depuis 2005. Ainsi, toute nouvelle autorisation de mise sur le marché d'un vaccin a été assortie d'un plan de gestion

des risques (PGR) qui repose sur un dispositif renforcé de surveillance et de prévention, dès la mise sur le marché. Il peut comporter des activités renforcées de pharmacovigilance basées sur la notification sollicitée des effets indésirables et d'études de suivi post-AMM (notamment pharmaco-épidémiologiques). Le plan de gestion des risques peut comprendre également un plan de minimisation des risques incluant des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients. Dans certains cas, l'Afssaps a également la possibilité de mettre en place un plan de gestion des risques national complétant le PGR européen lorsqu'une problématique particulière à la France a été identifiée. Ainsi, durant la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1), un dispositif renforcé de gestion des effets indésirables a été mis en place. Notamment, en complément du circuit habituel de déclaration des événements indésirables par les professionnels de santé, deux formulaires de déclaration spécifiques ont été mis à disposition sur le site de l'Afssaps, l'un télédéclarable destiné aux professionnels de santé et le second destiné aux patients.

Le suivi de pharmacovigilance des vaccins grippaux A (H1N1) a recueilli 3 855 notifications spontanées déclarées à l'Afssaps. Au total, 80 % de ces notifications provenaient des professionnels de santé dont, 6 %, par télédéclaration. Les déclarations émanant des patients ont représenté 20 % des notifications.

Cela témoigne de l'intérêt porté par les associations de patients, voire les patients eux-mêmes pour leur implication en tant qu'acteur actif en matière de pharmacovigilance. Cette initiative s'inscrit dans les démarches au niveau communautaire ainsi que national (loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires).

Parallèlement à la mise en place des plans de gestion des risques, et forte de l'expérience de la campagne vaccinale contre l'hépatite B et du risque éventuel de sclérose en plaques, l'Afssaps a mis en place, dans le cadre de la vaccination anti-HPV, un groupe d'experts cliniciens spécialisés dans certaines pathologies auto-immunes au sein d'un Groupe national référent vaccins anti-HPV. Sa principale mission est l'expertise des éventuels cas de manifestations auto-immunes, ainsi que de tout autre signal d'événements indésirables qui surviendraient en France au décours d'une vaccination anti-HPV. Cette expertise tient compte, dans l'évaluation du possible lien entre la vaccination et la survenue d'une manifestation auto-immune, de l'incidence de cette pathologie dans la population générale. S. Black et coll. ont montré que l'identification des taux de base de certains événements médicaux pour plusieurs pays reste un élément crucial de l'évaluation des éventuels problèmes de sécurité vaccinale et permet de séparer les préoccupations de sécurité légitimes des événements qui sont associés dans le temps, mais pas dus à la vaccination. À titre d'exemple, sur la base des

données examinées, si une cohorte de 10 millions de personnes avait été vaccinée au Royaume-Uni, le nombre de cas attendus de syndrome de Guillain-Barré survenant dans les 6 semaines suivant la vaccination serait de 21,5 cas [4].

### Conclusion

La surveillance des vaccins ainsi que des autres médicaments, après leur mise sur le marché, repose en partie sur la notification spontanée.

Cependant, les vaccins, à la différence d'autres médicaments, peuvent être utilisés chez une population étendue et dans un court laps de temps, notamment en cas de vaccination de masse. D'autre part, les vaccins, étant des médicaments destinés à des populations souvent jeunes et en bonne santé, nous obligent à mettre en place une surveillance adaptée permettant d'identifier et d'évaluer rapidement des signaux. Ceux-ci pourront éventuellement conduire à des mesures dont l'objectif

principal est de maintenir le bénéfice tout en assurant une sécurité d'emploi optimale.

Par conséquent, une fois les vaccins homologués à partir d'essais cliniques portant, à ce jour, sur un nombre de plus en plus important d'individus et utilisés dans d'importants groupes de la population générale, la mise en œuvre systématique d'une surveillance « renforcée » s'avère justifiée.

Ainsi, différentes stratégies visant à améliorer la collecte, l'intégration et l'analyse des données relatives à la sécurité d'emploi des vaccins après leur commercialisation sont généralement intégrées dans un programme de gestion des risques.

Une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi des nouveaux vaccins, au moyen d'une pharmacovigilance proactive et d'une communication sur leur balance bénéfice-risques, permettra d'obtenir une meilleure adhésion de la population aux différentes stratégies vaccinales. 🌸

## Les « périls » associés aux campagnes de vaccination

L'évaluation des politiques de santé publique est inscrite dans la loi française de 2004. Elle porte à la fois sur la réalisation des objectifs fixés et les conditions de leur mise en œuvre. Les campagnes de vaccination font partie des outils de ces politiques jugées efficaces et d'un bon rapport coût/bénéfice. Est-il temps de nuancer ou de modifier ces choix ? Les risques inhérents à toute politique de vaccination à grande échelle se mueraient-ils en véritables périls aux yeux de l'opinion publique et qu'en pensent les scientifiques concernés ?

### Histoire des campagnes de masse

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les États ont conduit les premières campagnes de vaccination pour protéger leurs populations contre la variole. Nombreux la rendirent obligatoire (Angleterre 1858, France 1902). Cette contrainte, s'agissant de l'introduction dans le corps d'un poison inconnu, fut souvent mal reçue ; les pauvres se révoltèrent contre les amendes et peines de prison qui frappaient les réfractaires. En Angleterre, pas moins de six actes du Parlement restèrent relativement inopérants. À Rio, en 1903, le peuple fit le coup de feu pendant une semaine sanglante (révolte de la Vaccine). Ces jacqueries reflétaient la méfiance envers l'État et une réaction à la brutalité avec laquelle les opérations étaient conduites, elles reflétaient aussi une incompréhension des buts et méthodes de l'action sanitaire.

Les périls n'étaient pas purement imaginaires. Edward

Jenner lui-même avait signalé des précautions à prendre vis-à-vis des enfants eczémateux, exposés à une redoutable « vaccine généralisée ». La vaccine de bras à bras transmet des affections comme la syphilis.

Ancien responsable de l'hygiène en Angleterre, Graham Wilson a dressé en 1967 le premier répertoire des « Hazards of Immunization » de la littérature [60]. Les accidents les plus spectaculaires étaient liés aux vaccinations en série. À Lübeck en 1929, une campagne de BCG provoqua la mort d'une centaine d'enfants. Un grand procès médical (le premier !), conclut à la contamination accidentelle du vaccin par des bacilles (BK) virulents, sans trancher la question : un vaccin atténué peut-il retrouver sa virulence après des passages successifs ? Après Lübeck, le soupçon se maintient sur le BCG dans des pays comme les États-Unis. À noter que, pour amorcer la campagne, le Sénat avait alloué une somme aux premiers vaccinés, en suite de quoi les victimes furent des pauvres [7].

Des accidents marquèrent le passage à l'échelle industrielle de la fabrication. En 1955, un vaccin insuffisamment inactivé après brassage dans de grandes cuves causa d'authentiques polios. Le « Cutter Incident » aurait pu ne pas se limiter à la firme de ce nom, cela ressort des archives des firmes qui avaient partagé la commande des millions de doses [48]. Quant aux campagnes en URSS (qui commencèrent par la périphérie : les Pays baltes et l'Asie centrale), elles se déroulèrent « sans un rhume de cerveau ». À vérifier.

**Anne-Marie Moulin**  
Médecin, agrégée de philosophie, directrice de recherche, CNRS-SPHERE UMR7219/Paris VII

*Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.*



## Les vaccinations

### La science en question

Jusqu'à là le vaccin, dans sa pureté originelle, était rarement interpellé. Tout le mal venait des circonstances qui avaient perturbé une étape de la fabrication ou de son application. En 1962, Wilson fit état de syndromes liés à la nature des antigènes employés et à des réactions « idiosyncratiques » individuelles. Des effets indésirables sont prévisibles quand le vaccin est appliqué en masse à une population hétérogène. Après le vaccin antioqueluche, des signes neurologiques étaient reportés régulièrement mais minimisés au regard des avantages du vaccin. Ce n'est qu'en 1984 que, devant le risque reconnu d'encéphalite, la recherche aboutit à un vaccin « acellulaire », substitué au vaccin à germes entiers. Avec la standardisation perfectionnée dans des firmes multipliant les contrôles, conformément à la réglementation, les vaccins semblent offrir aujourd'hui une plus grande sécurité que par le passé.

Cependant le vaccin reste susceptible, tout au long de sa carrière, de ne pas être conservé ou utilisé correctement. Si on oublie la malveillance caractérisée, des failles peuvent se situer tout au long de la chaîne d'utilisation : mauvaise conservation, péremption, contamination par des germes, aiguilles souillées, etc. Les instruments permettant d'inoculer à la file très rapidement (« dermo-jets », « pedo-jets ») ont été accusés de contamination. Enfin, l'erreur humaine reste toujours possible. Mais c'est la multiplication des vaccins qui a par-dessus tout agité l'opinion.

### Nouvelles campagnes, nouveau débat

L'industrie pharmaceutique est louée pour un esprit d'innovation qui sied en une période de virus émergents et ré-émergents. Cependant, quelle que soit la rigueur des essais cliniques, il existe toujours un saut au passage de la phase IV en petits groupes à l'application en population générale. L'introduction de nouveaux antigènes dans le système immunitaire déclenche une cascade de facteurs (lymphokines et cytokines), pouvant provoquer des « effets indésirables ». Les réactions cliniques observées sont des indices que quelque chose dans le corps échappe à un contrôle absolu. Ce peut être la stimulation d'un clone cellulaire aberrant (plus fréquente dans un système immunitaire vieillissant) ou la facilitation de phénomènes d'inflammation ou d'auto-immunité. D'où la nécessité d'assurer un suivi des nouveaux vaccins et de trier les incidents pour mieux cerner la « susceptibilité » individuelle. Celle-ci est un phénomène complexe, découlant à la fois de l'équipement génétique (capacité innée de réponse à tel ou tel antigène) et de l'histoire du sujet. Tous facteurs difficiles à apprécier au cours et au décours d'une campagne.

Même en France, influencée par la geste pastoriennne, les mentalités ont évolué, avec le recul des maladies de l'enfance et la suspicion croissante à l'égard du pouvoir médical. La cible varie selon les pays. La Grande-Bretagne s'est centrée sur le rapport

entre autisme infantile et MMR (oreillons/rubéole/rougeole); la France sur la survenue de scléroses en plaques, concomitante au vaccin contre l'hépatite B. Le public demande plus d'informations sur les aléas de l'immunisation par les nouveaux vaccins [36]. Ce qui apparaissait hier comme la garantie de l'exercice démocratique d'un traitement égal pour tous suscite une inquiétude née des incertitudes scientifiques des effets à court et à long termes de produits sur lesquels on ne dispose guère de recul. L'opinion se divise entre ceux qui considèrent la vaccination comme un marquage du corps, outrepassant les prérogatives des États, et ceux pour qui elle reste un symbole de citoyenneté responsable et partagée.

Les personnels médicaux n'affichent plus l'engagement inconditionnel de leurs prédécesseurs. Il est un peu tôt pour évaluer les conséquences de l'arrêt en 2008 de l'obligation du BCG, réservé aux enfants « vulnérables » comme ceux nés de parents immigrés, mais un tel abandon ressemble toujours à un désaveu du passé. Le blog d'une généraliste, récemment paru, illustre la tendance à une pratique à la carte, adaptée à l'individu, en fonction des antécédents pathologiques, du mode de vie, mais aussi de l'idéologie familiale. Lors de l'hiver 2009, l'annonce de la pandémie grippale a inégalement persuadé les praticiens de la stratégie stratifiée du vaccin A (H1N1), soupçonné par ailleurs d'avoir été fabriqué vite et autorisé de même. En matière de vaccination, le soupçon tue. Il existe une volonté générale de voir discuter risques théoriques et réels des vaccins, afin de définir le péril objectif.

### Y a-t-il péril en la demeure et faut-il revoir la politique des campagnes de vaccination ?

Il est à remarquer qu'un assouplissement s'est opéré dans les pratiques, même avec des vaccins obligatoires, conciliant le respect des libertés et le souci de l'immunité collective qui peut s'accommoder d'un taux limité de refus. Beaucoup de scientifiques s'accordent avec cette évolution, considérant qu'il n'y a pas de vérité intouchable, au regard d'une réalité pathologique (et sociale ?) qui évolue. Pour le moment, les anciens vaccins ne sont pas en cause, encore qu'il faille envisager la possibilité de dérive des souches circulantes par rapport aux prototypes vaccinaux, à la manière de la grippe et peut-être de la coqueluche.

Quant aux campagnes qui s'attaquent à de nouvelles cibles comme le cancer du col de l'utérus ou d'autres à venir, elles devront s'accompagner d'un suivi attentif qui fait partie des responsabilités des institutions publiques. La gageure, pour les autorités de santé, est d'accroître l'efficacité de leurs stratégies tout en repensant les campagnes vaccinales dans leurs aspects organisationnels et éducatifs, en tenant compte d'une opinion publique qu'elles sont à la fois censées consulter et influencer. Un enjeu typique de la démocratie, comme elle est ambitieux et fragile, qui fait appel aux ressources multidisciplinaires de la vaccinologie. ❁



# Se mobiliser pour ou contre les vaccins

**La vaccination ne  
laisse pas indifférent.  
Sur quels motifs et  
arguments reposent  
ces prises de position  
parfois si contrastées ?**

**Didier Tornay**

Sociologue, chargé de recherche,  
INRA-RITME (UR 1323), membre du  
Comité technique des vaccinations

La pratique immunisante antérieure à la vaccination, la variolation, n'avait en Europe que peu intéressé au-delà des cercles nobles et savants, en dépit des arguments statistiques développés par Bernouilli [23]. En revanche, la pratique jennérienne, va connaître un immense succès : en quelques années, l'usage de la vaccine se répand sur le globe, en trouvant un grand soutien parmi les gouvernants mais aussi de nombreuses populations [2]. Près d'un siècle plus tard, les applications des recherches de Pasteur et de Koch connaissent également de grands succès, et fondent le terme général de vaccination. On peut prendre l'exemple de la lutte contre la polio, qui a mobilisé massivement, en particulier aux États-Unis autour de la figure de Franklin Delano Roosevelt. La mise au point d'un vaccin était alors un but largement partagé, impliquant enfants, parents, associations, dans les formes les plus diverses afin de mobiliser des fonds pour la recherche [50]. Pendant les quinze premières années de l'épidémie de sida, on a retrouvé une situation équivalente, le vaccin apparaissant comme *la* solution, difficile à mettre au point, mais simple à mettre en œuvre une fois fabriqué. Souvent dépeint comme la « *magic bullet* » de la santé publique, le vaccin est inséparable du mythe vaccinal comme projet, avec comme objectif ultime l'éradication de l'ensemble des maladies infectieuses par l'immunisation artificielle [35], à l'image de ce qui a été réalisé uniquement contre la variole.

## **Rôle des firmes pharmaceutiques**

Même si les concurrences scientifiques et politiques ont toujours existé et que le

travail pastorien a été décrit comme celui d'une véritable entreprise [35], la dimension économique de la vaccination s'est renforcée avec l'industrialisation du vaccin qui s'est véritablement intensifiée après la Seconde Guerre mondiale. Le contrôle public qui s'exerce sur le vaccin, à la fois comme médicament et comme objet de santé publique, est dans la période contemporaine limité par la délégation aux firmes du développement et surtout de la production vaccinale. En Europe, à l'exception du laboratoire norvégien de santé publique (NIPH), il n'existe aucune capacité publique de production de vaccins. Les tensions qui en découlent entre l'intérêt de santé publique, tel que défini par l'État et ses experts, et l'intérêt commercial des firmes peuvent prendre plusieurs formes. Comme tout lobby, les firmes peuvent chercher à influencer le décideur public sur la nécessité de vacciner, la taille de la cible vaccinale, le nombre de doses nécessaires, etc. L'extension de la vaccination contre l'hépatite B en France en 1994-1996, fondée sur des campagnes publicitaires agressives, bien au-delà des recommandations du Comité technique des vaccinations, inscrites au calendrier vaccinal, en fut un exemple. De manière générale, les firmes pharmaceutiques sont donc clairement des agents promoteurs de la vaccination, ou plutôt des vaccins qu'elles produisent.

Cependant, de par leur situation oligopolistique, issue principalement des difficultés techniques de conception et de fabrication, les firmes peuvent choisir de mettre à disposition ou d'arrêter la fabrication et la commercialisation de tel ou tel vaccin. Même si la puissance publique souhaite



obtenir un vaccin monovalent pour une population particulière, les firmes peuvent décider de ne développer que des vaccins multivalents qui correspondent à leurs stratégies internationales. Symétriquement, il n'est pas rare que les structures d'expertise considèrent qu'un vaccin n'a pas d'intérêt en santé publique, même s'il est disponible, possède une AMM et peut donc être prescrit (par exemple, le vaccin contre le rotavirus [10]). Cette structure interactive soulève régulièrement des critiques sur l'absence d'indépendance des experts et de la puissance publique, comme on l'a encore vu avec la mise en cause du rôle des experts de l'OMS dans la gestion de la pandémie grippale. Plus généralement, la place essentielle des firmes dans la fabrication, la communication et les recommandations nourrit les arguments et les mouvements antivaccinaux.

### Importance des mouvements et arguments antivaccinaux

Toujours suscités par l'existence d'une contrainte publique, les mouvements antivaccinaux sont massifs au XIX<sup>e</sup> siècle dans les pays anglo-saxons. Ils sont alors bien organisés et utilisent les techniques de résistance les plus diverses, de la succion de la plaie vaccinale à

la non-déclaration d'enfant, en passant par la fabrication de certificats d'exemption. Des médecins en sont le plus souvent à l'origine ; ils opposent à la vaccination d'autres modalités de lutte contre la variole (par exemple, le dépistage et l'isolement des cas).

Si le XX<sup>e</sup> siècle ne connaît pas de mobilisation d'ampleur équivalente, le fond argumentatif des mouvements antivaccinaux demeure le même : critique de l'efficacité de l'immunisation artificielle, dénonciation des risques iatrogéniques associés à la vaccination, défense d'une médecine naturelle ou alternative, mise en avant des libertés individuelles [3, 30]. Leur action autour des accidents vaccinaux est particulièrement visible : ce sont ces mobilisations qui ont permis, dans de nombreux pays, la reconnaissance des dommages et l'indemnisation des personnes par la puissance publique.

Au-delà de ces mouvements, la méfiance vis-à-vis du vaccin demeure une constante : l'introduction de substances « toxiques », voire « vivantes », dans un corps sain reste anthropologiquement suspecte. Qu'un article scientifique évoque une corrélation, qu'une annonce gouvernementale suspende une campagne, qu'une plainte soit reconnue en justice, que le niveau de connaissance sur

des adjuvants soit discuté et cette méfiance trouve un support tangible qui peut faire chuter durablement une couverture vaccinale. C'est d'autant plus vrai qu'aujourd'hui de nouveaux vaccins ne protègent pas d'une menace immédiate, mais d'une morbidité beaucoup plus lointaine.

La pandémie grippale a une fois de plus montré que c'est de l'intérieur des professions médicales que la mobilisation contre la vaccination était la plus forte : prises de position publiques de médecins, inquiétudes sur la sécurité vaccinale de la part de syndicats d'infirmiers, critique des modalités d'organisation collective de la campagne. L'époque d'une mobilisation massive en faveur d'un vaccin sauvant à coup sûr du péril infectieux, ne faisant face qu'à quelques « résistances irrationnelles », est sans doute passée. La santé publique est aujourd'hui dominée par une éthique du consentement éclairé qui présuppose que les professionnels de santé et leurs patients soient bien informés et libres de leurs choix. Cette liberté et les responsabilités associées ne nourrissent pas les mouvements antivaccinaux mais installent durablement la vaccination comme objet controversé. ❁

# Comment faire de la pédagogie autour du vaccin ?

**Informé, communiquer sur la vaccination nécessite de clarifier les enjeux qui existent autour des vaccins. Une communication argumentée sur les vaccins – bénéfiques et réalité des risques – doit être émise par les autorités sanitaires à l'attention des professionnels de santé et des médias.**

**Daniel Floret**

Professeur de pédiatrie, université Claude Bernard Lyon1, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, président du Comité technique des vaccinations

**L**a campagne de vaccination contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 a clairement démontré que l'acceptabilité était un facteur essentiel dans le succès d'un programme vaccinal. Elle a également montré les limites et les failles de notre système de communication. La mise en place d'un système de communication autour des vaccins suppose une identification préalable des obstacles potentiels et de tout ce qui est susceptible de brouiller les messages.

## Identifier les obstacles

Le grand public est globalement très en faveur de la vaccination (entre 90 et 95 %), bien que l'adhésion diminue avec l'âge et soit meilleure chez les hommes que chez les femmes [1].

Toutefois, il serait dommageable de négliger les 5 à 10 % de la population qui expriment une opinion non favorable ou réservée vis-à-vis de la vaccination. Ceux-ci peuvent être classés selon deux catégories.

- Les sceptiques : ils ne rejettent pas systématiquement la vaccination. Souvent adeptes des médecines alternatives, ils sont en faveur de vaccinations sélectives et souhaitent des discussions sur les stratégies vaccinales, l'efficacité des vaccins, leur sécurité, les effets secondaires.

- Les opposants représentent un groupe minoritaire et hétérogène répondant à des motifs religieux, philosophiques ou idéologiques. À l'inverse du groupe précédent, ils ne sont pas accessibles au raisonnement et ne pourront être convaincus. Tout ce qu'ils disent n'est pas faux. En outre, leur argumentaire doit être connu afin de préparer les réponses que toute personne communiquant sur la

vaccination vis-à-vis du grand public doit être à même d'apporter.

Les arguments des opposants à la vaccination se classent selon plusieurs rubriques :

- Violation des libertés individuelles : individus responsables, ils revendiquent le droit de choisir en connaissance de cause.

- Théorie du complot : les autorités de santé et les experts ont été « achetés » par l'industrie. Les effets secondaires des vaccins sont systématiquement minorés ou cachés.

- Les vaccins sont inefficaces, procurent une immunité artificielle et altèrent le système immunitaire.

- Les vaccins ne sont pas responsables de la baisse d'incidence des maladies, laquelle s'explique par l'amélioration des conditions de vie. En outre, les vaccins sont dirigés contre les maladies communes de l'enfance, le plus souvent bénignes.

Du côté des professionnels de santé, l'opinion semble massivement en faveur de la vaccination (plus de 97 % selon le Baromètre santé 2003). Toutefois, si les opposants sont rares, ils possèdent un fort pouvoir de nuisance. En outre, selon l'enquête INPES/BVA de février 2005 (INPES communication personnelle), 58 % des médecins s'interrogent sur l'utilité des vaccins administrés aux enfants et 31 % sur leur sécurité.

## Prendre en compte les éléments qui faussent la communication sur les vaccins

Cette prise en compte devrait nécessiter d'importantes mesures de la part des autorités de santé. Même si celles-ci vont demander un délai, il nous semble indispensable de les souligner.



### Les obligations vaccinales

Elles représentent un paradoxe dans un pays où la loi garantit à tout citoyen le droit de refuser des soins, fussent-ils critiques. Certes, la vaccination, au-delà de la protection individuelle, présente une dimension de protection collective. Toutefois, nul ne peut sérieusement prétendre que la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite représentent actuellement dans notre pays une menace pour la santé publique justifiant ce que les opposants aux vaccinations dénoncent comme une atteinte à la liberté individuelle. La France est parmi les pays industrialisés un des seuls États à conserver des obligations vaccinales [21]. Nos voisins ont pourtant des couvertures vaccinales proches des nôtres, voire meilleures. L'expérience montre d'ailleurs qu'il est aisé de s'y soustraire. L'histoire a aussi montré que les mesures coercitives renforçaient les liges antivaccinales.

Les obligations vaccinales faussent la communication sur les vaccins « seulement recommandés ». La vaccination contre la rougeole en est un bel exemple.

En outre, si l'utilisation de vaccins combinés en améliore l'acceptabilité en réduisant le nombre d'injections, le mélange de vaccins obligatoires et de vaccins recommandés, en l'absence d'alternatives pour certains, est vécue par les opposants comme une manière de forcer la main des familles voire de vacciner les enfants à leur insu.

Une réflexion devrait être rapidement initiée sur ce thème, au moins pour préparer les mesures qui permettraient d'éviter une chute des couvertures vaccinales dans l'hypothèse d'une levée des obligations.

### La gestion des conflits d'intérêts

Les polémiques autour de la vaccination contre la grippe A (H1N1) 2009 ont mis en exergue nos lacunes en la matière. Alors que la quasi-totalité des structures d'expertise avaient mis en place des procédures et rendu publiques les déclarations de leurs experts, cette manifestation de transparence s'est finalement retournée contre eux faute d'avoir justifié la nécessité de liens entre les experts et l'industrie, faute d'avoir expliqué la différence entre liens et conflits d'intérêts, et également faute d'avoir rendu compréhensibles les conséquences, notamment financières, de ces liens. Ainsi, la traduction des déclarations d'intérêt a été « *les experts sont financés par l'industrie* ».

Les enquêtes parlementaires en cours vont probablement déboucher sur la création

d'un système de contrôle de la sincérité des déclarations. Le fait d'imposer en parallèle aux industriels la publication de ce qu'elles ont versé et à qui va dans le sens de la transparence. Espérons que le volet prévention ne sera pas oublié, notamment par le développement de systèmes publics de recherche permettant aux experts de travailler sur les vaccins en dehors de l'industrie. Il est par ailleurs hautement souhaitable que soit réglé le problème du financement du déplacement des experts pour assister aux grands congrès internationaux.

### La sécurité des vaccins

Il est généralement admis que 1 à 10 % des effets secondaires graves liés aux médicaments font l'objet d'une déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance. Cela donne évidemment du crédit aux opposants à la vaccination qui prétendent que les effets secondaires des vaccins sont sciemment cachés. Des mesures éventuellement coercitives doivent être prises pour améliorer la notification.

La communication autour des effets secondaires – réels ou allégués – des vaccins doit être prise en considération. La liste des effets secondaires énumérés dans le résumé des caractéristiques (RCP) des vaccins donne le vertige. Comment communiquer sur l'association vaccination contre l'hépatite B et maladies démyélinisantes dès lors que la sclérose en plaques et le syndrome de Guillain Barré apparaissent en tête de la liste des effets secondaires neurologiques liés au vaccin ? La communication sur la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (qui n'en n'était pas un) et d'un cas de mort foetale *in utero* au début de la campagne de vaccination contre la grippe A n'a certainement pas facilité l'acceptabilité de la vaccination. La publication d'effets secondaires notifiés devrait être systématiquement assortie d'une analyse d'imputabilité.

Il convient d'ailleurs de constater que les polémiques autour de la sécurité des vaccins sont parfois déclenchées par les autorités de santé elles-mêmes. Ce fut notamment le cas du thiomersal : en 1999, la FDA s'est inquiétée des doses croissantes de mercure délivrées aux nourrissons du fait des vaccins et a mis en place des études. Bien que celles-ci n'aient révélé aucun signal inquiétant, cette intervention a déclenché une polémique sur la responsabilité du thiomersal dans la genèse de l'autisme infantile, polémique aggravée par la demande ultérieure de la FDA faite aux

fournisseurs de retirer (en raison de son inutilité) le thiomersal des vaccins mono-doses [49].

L'association temporelle entre la vaccination et des événements attendus devrait être anticipée. Cela a été récemment réalisé pour la vaccination contre le papillomavirus [55] ou la grippe A [5]. De telles études (qui mériteraient d'être diffusées) devraient être systématiquement mises en place lors de l'introduction d'un nouveau programme vaccinal.

La réalisation d'une étude suggérant une association possible entre une vaccination et un effet secondaire grave représente une perspective sérieuse de notoriété. Cela n'est pas évitable. L'acceptation pour publication d'études de ce type et de méthodologie douteuse par de grandes revues internationales est surprenante. L'article de Wakefield qui a déclenché la polémique sur l'association autisme et vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (article récemment retiré du sommaire du *Lancet*) en est un bel exemple. Après cela, la dizaine d'études épidémiologiques de bonne méthodologie démontrant l'absence de lien entre la vaccination et l'autisme infantile n'a pas suffi à éteindre l'incendie.

Les comités de lecture des revues devraient être soumis à des règles éthiques rigoureuses. Par ailleurs, les agences devraient utiliser systématiquement un droit de réponse face à de telles publications.

### Comment faire mieux ?

Les mesures précédentes avaient pour but essentiel de répondre aux critiques et d'éviter de déclencher les polémiques par des interventions maladroites. D'autres mesures sont susceptibles d'améliorer la communication.

### Mieux parler de la maladie

La campagne de vaccination contre la grippe a bien montré que la mauvaise acceptabilité de la vaccination était liée, certes aux polémiques sur la sécurité des vaccins, mais surtout à la non-perception du risque liée à la maladie. Dans le cas particulier, la communication s'avérait particulièrement difficile face à une grippe dont nul n'était réellement capable de prédire la gravité. Cela n'est pas habituellement le cas. Une communication objective et non dramatisante est nécessaire pour mieux faire comprendre les enjeux de la vaccination. Cette communication devrait être effectuée par des experts reconnus, issus des sociétés savantes et non directement impliqués dans l'expertise des vaccins.

### Introduire la société civile

Les séances plénières de l'ACIP (équivalent américain du Comité technique des vaccinations) sont publiques, ce qui représente un gage supplémentaire de transparence et permet une meilleure publicité (les nouvelles recommandations vaccinales sont publiées en bonne place dans le *New York Times* le lendemain des sessions). Ce type de mesure est difficilement applicable en France actuellement. Par contre, l'ouverture des séances du CTV à des observateurs issus de la société civile est probablement possible et de nature à améliorer la crédibilité de l'expertise.

### Apprendre à mieux travailler avec les médias

Durant la campagne de vaccination contre la grippe A (H1N1), l'accès rapide, *via* Internet, à un grand nombre d'informations non validées, dont la source n'est pas toujours identifiée, a fait la part belle aux messages émanant de sites d'associations antivaccinales. Il convient désormais d'apprendre à utiliser les

armes de nos adversaires. Une veille doit être mise en place, assortie de réponses systématiques et argumentées aux articles dénigrant la vaccination.

Cette même campagne a mis en exergue le poids des médias, avec qui il faut apprendre à mieux travailler. Les experts doivent éviter de tomber dans les pièges où, par exemple, l'avis d'un expert renommé est mis en balance avec celui de l'homme de la rue. On peut accepter un débat contradictoire, face à face, avec des règles pré-établies mais il faut refuser les interviews tronquées.

Les autorités de santé devraient mieux contrôler les « experts autoproclamés » en contestant leur légitimité chaque fois qu'il est possible de le faire.

Enfin, la grande presse peut être une alliée puissante pour qui sait travailler avec elle, donc l'intéresser. L'organisation de conférences de presse lors des événements importants, notamment la publication de nouveaux avis à grande portée, est certainement un moyen

de faire passer les messages, y compris auprès des professionnels de santé.

### En conclusion

Les vaccinations doivent être expliquées, comprises et acceptées.

Dans le système actuel, les médecins traitants effectuent plus de 80 % des vaccinations. Ils ont la confiance des patients et représentent donc la cible prioritaire, même si personne ne sait vraiment comment les impliquer dans un contexte de recommandations changeantes et de plus en plus complexes.

La médiatisation est une voie incontournable et certainement efficace, autant auprès des professionnels que du grand public. C'est aussi une arme à double tranchant qui impose un apprentissage du travail avec les médias, d'avoir des messages clairs, de faire disparaître les situations susceptibles de jeter un doute sur l'impartialité des recommandations et d'éviter de créer la confusion au nom de la transparence. ❀





# Permettre l'accès à la vaccination des populations des pays en développement

**Près de 10 millions d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année. La moitié de ces décès pourrait être évitée par la vaccination. Panorama des politiques et aides internationales pour aider les pays en développement à vacciner leurs populations.**

**Kamel Senouci**

Médecin de santé publique, directeur de l'Initiative SIVAC, Agence de médecine préventive (AMP), Paris

**Alfred Da Silva**

Médecin de santé publique, directeur exécutif, Agence de médecine préventive (AMP), Paris

Depuis le sommet du millénaire en l'an 2000, la vaccination a pris une place centrale dans les politiques de santé au niveau mondial, s'affirmant comme le principal levier pouvant contribuer de manière décisive à l'atteinte des objectifs du millénaire pour le développement (OMD), notamment celui visant à réduire de deux tiers la mortalité des enfants de moins de cinq ans d'ici 2015 (OMD 4).

Depuis 2005, plus de 100 millions d'enfants sont vaccinés [42], chaque année, durant leur première année de vie. Ainsi, pour la première fois depuis la mise en place de la collecte des données de mortalité, le nombre d'enfants de moins de 5 ans qui meurent chaque année est passé sous la barre des 10 millions [58, 61]. La vaccination de masse est en grande partie responsable de ce succès. Un autre exemple majeur de succès est la réduction de la mortalité liée à la rougeole, de 750 000 décès en 2000 à moins de 197 000 en 2007 [13].

Cependant, en 2008, plus de 23 millions d'enfants n'ont pas reçu la totalité des vaccins DT Coq prévus dans le Programme élargi de vaccination (PEV) pour la première année de vie, représentant quasiment 20 % de la cohorte de naissances annuelles mondiale. Ce défaut de couverture porte essentiellement sur les pays d'Asie du Sud-Est et d'Afrique (10 pays représentent à eux seuls 75 % des enfants non vaccinés). Par ailleurs, les taux de couverture DT Coq3, après avoir fortement progressé depuis l'année 2000 dans toutes les régions du monde, stagnent voire régressent dans un certain nombre de pays en développement.

Cinq maladies demeurent responsables de plus de la moitié des décès des enfants de moins de 5 ans : maladies à pneumocoques, diarrhées infectieuses, paludisme, rougeole et sida. À elles seules, les infections à pneumocoques et les diarrhées infectieuses sont responsables d'environ 40 % des décès avant l'âge de 5 ans, alors même que ces maladies peuvent être évitées par la vaccination.

Ainsi les pays pauvres doivent-ils encore faire face à maints problèmes limitant la généralisation des succès de la vaccination observée dans les pays riches :

- les conflits armés et l'instabilité politique;
- la faiblesse des systèmes de santé (ressources humaines et financières faibles, infrastructures et moyens logistiques insuffisants, etc.);
- la multiplicité des priorités sanitaires et la difficulté d'en établir un ordre;
- les prix élevés des nouveaux vaccins (pneumocoques, rotavirus, virus du papillome humain – HPV) à fort impact de santé publique;
- l'insuffisante adaptation aux spécificités locales des recommandations globales et régionales;
- le développement important et insuffisamment réglementé du secteur de santé privé;
- l'influence grandissante des groupes anti-vaccinaux...

En plus de devoir gérer ces multiples défis, ces pays doivent aussi faire face à une multiplicité des vaccins dès à présent accessibles ou qui seront mis sur le marché très bientôt. Ainsi les vaccins anti – haemophilus influenzae

type b (Hib), pneumocoques, rotavirus ou encore virus du papillome humain (HPV) sont disponibles mais les pays doivent préparer et prioriser leur introduction en fonction des capacités et disponibilités techniques et financières. Il faudra aussi bientôt compter avec les vaccins contre le paludisme, la tuberculose, la dengue ou encore le VIH. L'essor de producteurs de vaccins dans les pays en développement et émergents permet une baisse significative des prix, mais ajoute aussi un degré de complexité pour l'introduction des vaccins dans les pays à revenus intermédiaires ou bas.

Afin de faire face à la complexification des décisions à prendre pour permettre d'atteindre l'objectif de réduction de la mortalité liée aux maladies à prévention vaccinale, les pays en développement bénéficient de l'aide de la communauté internationale au travers de la mise en place de stratégies, d'aides techniques, et de partenariats et mécanismes de financement innovants.

L'Organisation mondiale de la santé et l'Unicef ont conçu une vision et une stratégie mondiales pour la vaccination pour la décennie 2006-2015 [46]. Il s'agit à la fois d'atteindre l'objectif de réduction de deux tiers de la mortalité des enfants de moins de 5 ans, mais aussi de s'assurer que les vaccinations bénéficient à l'ensemble des groupes de population (enfants, adultes, travailleurs, etc.). Les éléments majeurs de cette stratégie sont le renforcement des capacités nationales dans la prise de décision concernant les politiques et services de vaccination, l'intégration de la vaccination aux autres interventions sanitaires, le renforcement de la communication envers les populations [14].

En appui de cette stratégie, l'OMS, à travers son siège, ses bureaux régionaux et nationaux, apporte une aide technique directe aux pays pour l'élaboration, la mise en place, le suivi et l'évaluation des programmes de vaccination. L'Unicef, de son côté, fournit des vaccins à prix négociés à de nombreux pays en développement et participe à la mise en place et au renforcement des programmes de vaccination.

Cependant, pour répondre aux défis du triple constat de la fin de la décennie 1990 – de l'accès limité à la vaccination avec stagnation ou baisse de la couverture vaccinale, de l'inéquité entre le Nord et Sud dans l'accès aux vaccins, du trop faible investissement dans la recherche pour les vaccins contre les maladies importantes dans les pays en développement –, un nouveau partenariat

mondial a été établi en 2000, sous le nom d'Alliance Gavi. C'est un partenariat qui associe à la fois des groupes publics et privés : pays en développement, pays industrialisés, groupes philanthropes (Fondation Bill et Melinda Gates), fabricants de vaccins, organisations de la société civile et institutions des Nations unies (OMS, Unicef, Banque mondiale). Les objectifs de ce partenariat sont d'accélérer l'accès des plus pauvres aux vaccins sous-utilisés ou nouveaux, d'introduire des technologies innovantes pour l'immunisation, de renforcer les systèmes de santé et de vaccination, et d'accroître sur le long terme la mobilisation et la pérennité des financements pour les programmes nationaux de vaccination.

Lors de la première phase (2000-2005), en fournissant une aide financière de 5 ans, l'alliance s'est concentrée sur la fourniture de vaccins (Haemophilus influenzae de type b, hépatite B, fièvre jaune), le renforcement de la sûreté des injections vaccinales, l'amélioration des taux de couverture assortie de primes récompensant la performance, et un soutien au renforcement des systèmes de vaccination. Pour assurer la pérennisation des programmes, les pays éligibles devaient prendre en charge progressivement les dépenses par un processus de décroissance de l'aide et de primes basées sur les résultats.

Dans une seconde phase (2006-2010), sur la base de l'augmentation de la disponibilité de vaccins, la faible baisse de leur prix et l'incapacité des pays à prendre le relais financier, l'Alliance Gavi a facilité et soutenu l'introduction de deux vaccins supplémentaires (pneumocoques et rotavirus). Des soutiens au renforcement des systèmes de santé et aux organisations de la société civile ont été instaurés. La mobilisation des ressources financières Gavi a été renforcée par la mise en place de d'instruments financiers innovants comme la Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) et la Garantie de marché pour les nouveaux vaccins (AMC).

Jusqu'à présent, plus de 72 pays ont pu bénéficier de l'aide de l'Alliance Gavi, ils représentent près de la moitié de la population mondiale. L'alliance prévoit d'avoir dépensé près de 4 milliards de dollars pour la phase 2005-2010 [62].

On estime que, depuis la création de l'alliance, plus de 256 millions d'enfants supplémentaires ont été vaccinés dans les pays en voie de développement. Avec ce dispositif, plus de 4 millions de décès auraient été évités

grâce à la vaccination contre l'hépatite B ; l'Haemophilus influenzae de type b et la coqueluche.

En complément de l'aide technique de l'OMS et de l'Unicef et des concours financiers de l'Alliance Gavi, d'autres initiatives internationales ont vu le jour, avec notamment pour objectif principal l'introduction accélérée des vaccins sous-utilisés ou des nouveaux vaccins. Certaines d'entre elles focalisent sur une pathologie particulière (*Pediatric Dengue Vaccine Initiative, Hib Initiative, PneumoAdip, Meningitis Vaccine Project*), d'autres apportent un soutien pour l'amélioration des systèmes de vaccination (Optimize, etc.).

Plus récemment, certains partenaires proposent aux pays de renforcer les systèmes en amont des programmes de vaccination tels que l'augmentation de la contribution nationale au financement ou à l'élaboration des politiques vaccinales au plus près des besoins locaux.

Ainsi l'AMP (organisme technique sans but lucratif établi depuis 1972) apporte, depuis 2008, un soutien au renforcement des processus de prise de décision basés sur l'analyse factuelle des données disponibles aux niveaux national, régional et mondial. L'Initiative Sivac (Supporting Independent Immunization and Vaccines Advisory Committees) [57], mise en place avec l'International Vaccine Institute (IVI, Séoul, Corée) et en collaboration étroite avec l'OMS, a pour objectif d'aider les pays à mettre en place ou à renforcer les capacités des groupes techniques consultatifs pour la vaccination (GTCV, équivalent du Comité technique des vaccinations français). Cette initiative, financée par la Fondation Bill & Melinda Gates, permettra à 13 pays éligibles à l'Alliance Gavi ou à revenus intermédiaires dans l'ensemble des régions du monde (hors Amériques) de s'approprier les politiques vaccinales pour répondre au plus près aux besoins de leurs populations. À ce jour, la Côte d'Ivoire, le Kenya, le Mozambique, la Tunisie, le Liban, la Mongolie, le Kirghizistan et l'Indonésie sont partenaires de l'Initiative Sivac. 🌸

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 48.



### Bibliographie générale

1. Baudier F, Léon C. « Le geste vaccinal : préserver sa place au cœur de la prévention ». In : Guilbert P, Gautier A. (dir.). *Baromètre santé 2005*. Saint-Denis : INPES, coll. Baromètres santé, 2007 : 279-296.
2. Bazin H. *L'Histoire des vaccinations*. Paris : John Libbey Eurotext, 2008.
3. Bertrand A., Torny D. *Libertés individuelles et santé collective. Une étude socio-historique de l'obligation vaccinale*. Villejuif : Cermes, 2004, 106 pages. <http://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00397364/fr/>
4. Black S. et coll. *Lancet* 2010 ; 374 (9707) : 2115-22.
5. Black S., Escola J., Siegrist C.A., Hdsey N., Macdonald N., Law B. et al. « Importance of background rate of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 vaccines ». *The Lancet* 2009 ; 374 : 2115-22.
6. Blanc P, Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger*. Rapport n° 476 (2006-2007), 28 septembre 2007. <http://www.senat.fr/noticerap/2006/r06-476-notice.html>
7. Bonah C. *Histoire de l'expérimentation humaine en France. Discours et pratiques, 1900-1940*. Paris : Les Belles Lettres, 2007.
8. Bonmarin I., Santa-Olalla P, Lévy-Bruhl D. « Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus ». *Rev épidémiol santé publique*. 2008 ; 56 : 323-31
9. CSHPF, CTV. *Avis relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents*. 9 mars 2007. [http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/cshpf/a\\_mt\\_090307\\_vaccinbcg.pdf](http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/cshpf/a_mt_090307_vaccinbcg.pdf)
10. CSHPF, CTV. *Avis relatif à la vaccination antirotavirus chez les nourrissons de moins de six mois*. 5 décembre 2006. [http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_220906\\_rotavirus.pdf](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cshpf/a_mt_220906_rotavirus.pdf)
11. Chen R.T. « Vaccine risks: real, perceived and unknown ». *Vaccine* 17, 1999, S41-S46.
12. Darmon P. *La longue traque de la vaccine. Les pionniers de la médecine préventive*. Paris : Perrin, 1986.
13. Duclos P, Okwo-Bele J.M., Gacic-Dobo M., Cherian T. « Global immunization: status, progress, challenges and future ». *BMC Int Health Hum Rights*. 2009 Oct 14 ; 9 Suppl 1 : S2.
14. Duclos P, Okwo-Bele J.M., « Global immunization policies and recommendations: objectives and process ». *Med Sci (Paris)*. 2007 Apr ; 23 (4) : 409-16.
15. Durbach N. « Class, gender, and the conscientious objector to vaccination, 1898-1907 ». *The Journal of British Studies*, 2002, 41 : 58-83.
16. ECDC. *Threat Assessment. Measles Outbreak in Bulgaria*. 28 mars 2010 [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC\\_DispForm.aspx?List=51](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=51)
17. Edmunds W.J., Brisson M. « The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus ». *J Infect* 2002 May ; 44 (4) : 211-9.
18. Euvac.net. *MMR Vaccination Overview in European Countries*. <http://www.ssi.dk/graphics/euvac/vaccination/mmr.html>
19. Euvac.net. *Measles Outbreak in Bulgaria: update as of week 17*. 2010. <http://www.euvac.net>
20. Euvac.net. *Measles Surveillance Annual Report 2009*. <http://www.euvac.net>
21. Floret D. « Faut-il abroger les obligations vaccinales ? » *Arch. pédiatr*, 2006 ; 13 : 423-5.
22. Floret D., Deutsch P. « The french technical vaccination committee (CTV) ». *Vaccine* 2010 ; 28S : A42-A47
23. Fressoz J.B., *Comment sommes-nous devenus modernes ? Petite histoire philosophique du risque et de l'expertise à propos de l'inoculation et de la vaccine, 1750-1800*. 2008. <http://www.insee.fr/fr/insee-statistique-publique/colloques/jhs/pdf2008/article-fressoz.pdf>
24. Gautier A. (dir.). *Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003*. Saint-Denis : INPES, 2005, 276 p.
25. HCSP. *Avis du CSHPF et du HCSP relatifs à la vaccination contre les infections invasives à méningocoques B : 14 : P1.7,16 avec le vaccin MenBvac®*. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&lefdomaine=1&menu=09>
26. Heller J. *The Vaccine Narrative*. Nashville : Vanderbilt University Press, 2008.
27. Institut de veille sanitaire. *Couverture vaccinale rougeole*. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole>
28. Institut de veille sanitaire. *Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques (IIM) en Seine-Maritime et dans la Somme*. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/points\\_actu\\_iim\\_2010/point\\_iim\\_seine\\_maritime\\_somme\\_280210.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/points_actu_iim_2010/point_iim_seine_maritime_somme_280210.pdf)
29. Institut de veille sanitaire. *Épidémie de rougeole en France (bilan de situation au 15 avril 2010)*. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/donnees/donnees\\_310310.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/donnees/donnees_310310.htm)
30. Kaufman M. « The American antivaccinationists and their arguments ». *Bulletin of the History of Medicine*, 1967, 41 : 463-478.
31. Lambert R.-J. « A Victorian National Health Service: state vaccination 1855-1871 ». *Historical Journal*, 1962, 5: 1-18.
32. Launay O., Hoch D., Saint-Sardos C., Guillemot D. et les participants à la table ronde n°6 de Giens XXV. *Vaccins : spécificités, simulation de l'impact et modélisation médico-économique*. Thérapie 2010 (sous presse).
33. Marengo C., Govedarica S. *La vaccination des enfants en France : 1880-1980*. Paris, rapport pour le CNRS et la DGRST, 1982, 212 pages.
34. Ministère de la Santé. *Retour d'expérience : hyper-endémie d'infections invasives à méningocoques B en Seine-Maritime — 4 avril 2007*. [http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/meningite/retour\\_experience76.pdf](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/meningite/retour_experience76.pdf)

35. Moulin A.M. (dir.). *L'aventure de la vaccination*. Paris : Fayard, 1996.
36. Moulin A.M. « Les particularités françaises de l'histoire de la vaccination. La fin d'une exception ? ». *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 2006, p. 81-88.
37. Moulin A.M. « Les vaccins, l'état moderne et les sociétés ». *Médecine/Sciences*, 2007, 23, 4, p. 428-34.
38. Moulin A.M., Chuvin P. *L'islam au péril des femmes* (sur l'inoculation de la variole). Paris : La Découverte, 2001.
39. Murard L., Zylberman P. *L'hygiène dans la République. La santé publique en France, ou l'utopie contrariée, 1870-1918*. Paris, Fayard, 1996, 805 p.
40. Muraskin W.A. *Revolution in international Public Health. The origins and development of the Bill and Melinda Gates Children's Vaccine Program and the Global Alliance for Vaccines and Immunization*. Rochester : Rochester University Press, 2004.
41. Muscatt M., Bang H., Wohlfahrt J., Glisman S., Molbak K. pour le groupe Euvac.net. « Measles in Europe : an epidemiological assessment ». *Lancet* 2009 ; 373 : 383-9.
42. OMS, Unicef, Banque mondiale, *State of the World's vaccines and immunization* (Vaccins et vaccination : la situation dans le monde), 3rd ed. Geneva : OMS, 2009.
43. OMS. *Global programme for vaccine and immunization. Immunization policy*. Geneva : 1995 (WHO/EPI/EN/95.3).
44. OMS. *Plan stratégique de lutte contre la rougeole et la rubéole congénitale dans la région européenne de l'OMS*. 2003, <http://www.euro.who.int/document/e82100.pdf>
45. OMS. *Progress in Global Measles Control and Mortality Reduction, 2000-2007*. Weekly epidemiological record 5 december 2008. <http://www.who.int/wer>
46. OMS. *GIVS: Global Immunization vision and strategy 2006-2015* (La vaccination dans le monde : vision et stratégie pour la décennie 2006-2015). Genève : OMS et Unicef, 2005.
47. OMS, Unicef. *Données mondiales sur la vaccination*. Octobre 2009. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/)
48. Offit P.A. *The Cutter Incident*. New Haven : Yale University Press, 2005.
49. Offit P.A. « Thimerosal and vaccines. A cautionary tale ». *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1278-9.
50. Oshinsky D. M. *Polio : an American Story*. New York : Oxford University Press, 2005.
51. Parent du Châtelet I., Antona D., Waku-Kouomou D., Freymuth F., Maine C., Lévy-Bruhl D. « La rougeole en France en 2008 : bilan de la déclaration obligatoire ». *Bull épidémiol hebdom* 2009 ; 39-40 ; 415-419.
52. *Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale 2005-2010*. [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_elimination\\_rougeole.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/plan_elimination_rougeole.pdf)
53. SFSP. *Audition publique sur la vaccination des enfants par le BCG. Levée de l'obligation vaccinale ?* Nancy, Société française de santé publique, 13-14 novembre 2006, Collection santé & société, 2007, 12.
54. Schwarzingler M., Flicoteaux R., Cortarenoda S., Obadia Y., Moatti J.P. « Low Acceptability of A/H1N1 Pandemic Vaccination in French Adult Population: Did Public Health Policy Fuel Public Dissonance? » *PLOS one*, 2010, 5(4), e10199.
55. Siegrist C.A., Lewis E.M., Eskola J., Evans S.J., Black S.B. « Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults. A cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions ». *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 979-84.
56. Taha M.K. et al. « Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks ». *Vaccine* 2007 ; 25 : 2537-8.
57. *The Role of National Advisory Committees in Supporting Evidence-Based Decision Making for National Immunization Programs Vaccine*, Volume 28, Supplement 1, Pages A1-A110 (19 April 2010). <http://www.sciencedirect.com/science/issue/5188-2010-999719999.8998-1900719>
58. Unicef. Childinfo statistics by area : child survival and health. <http://www.childinfo.org/mortality.html>
59. Welsch M. et coll. 2000. *Presse med* 2000 Jan 22 ; 29 (2) : 102-6.
60. Wilson G. *The Hazards of Immunization*, London : Athlone Press, 1967.
61. You D., Wardlaw T., Salama P., Jones G. « Levels and trends in under-5 mortality, 1990-2008 ». *The Lancet*, 2009, DOI : 10.1016/S0140-6736 (09) 61601-9.
62. « Saving lives and protecting health : results and opportunities ». Gavi Alliance : 2010. [http://www.gavialliance.org/resources/GAVI\\_Alliance\\_Saving\\_Lives\\_and\\_Protecting\\_Health\\_March\\_2010.pdf](http://www.gavialliance.org/resources/GAVI_Alliance_Saving_Lives_and_Protecting_Health_March_2010.pdf)