



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

Stratégie 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^e 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^e 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^e 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'adjoindra 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 bienfaisante 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 temporairement 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 ^{xx}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, miliaries), 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

Selon les termes de la loi de santé publique de 2004¹, « 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 2007², 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.

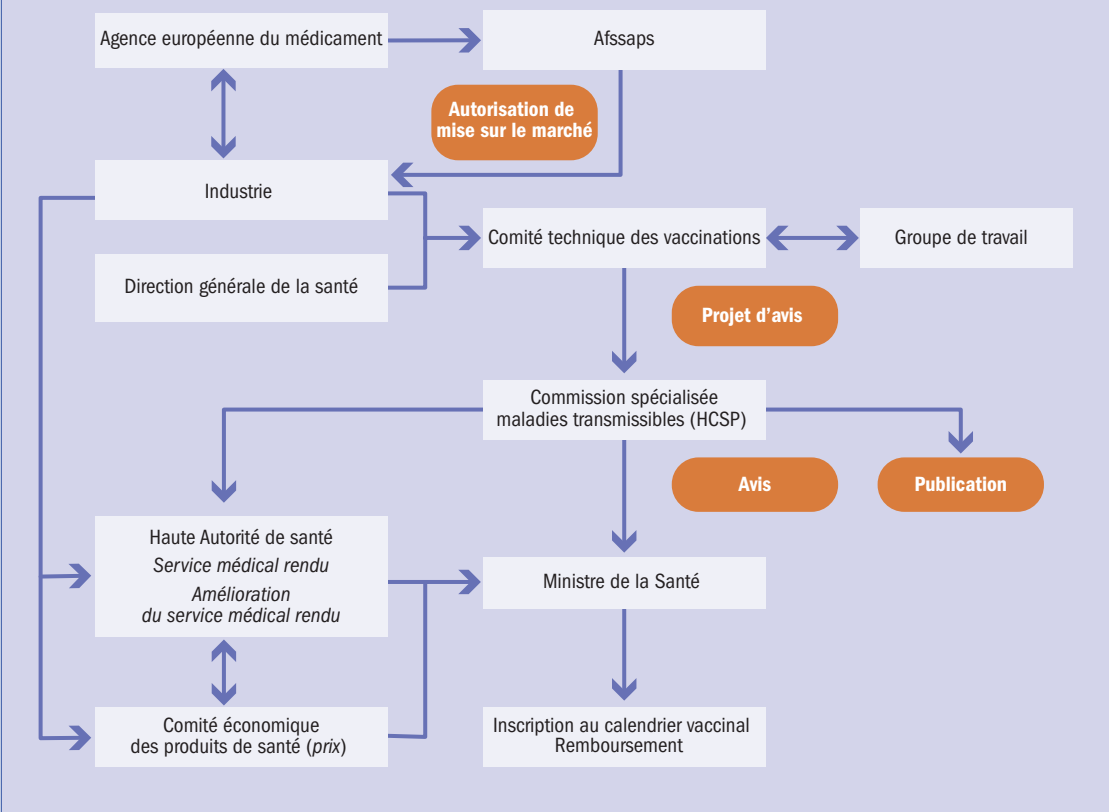
La décision finale incombe alors au ministre chargé de la Santé. En cas d'approbation, un arrêté inscrit le vaccin sur la liste des spécialités médicales admises au remboursement. Un autre arrêté fixe le prix, et le nouveau vaccin est ajouté au calendrier vaccinal publié au *Bulletin officiel* du ministre 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 préalable³. ❁

3. 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 Mérieux 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

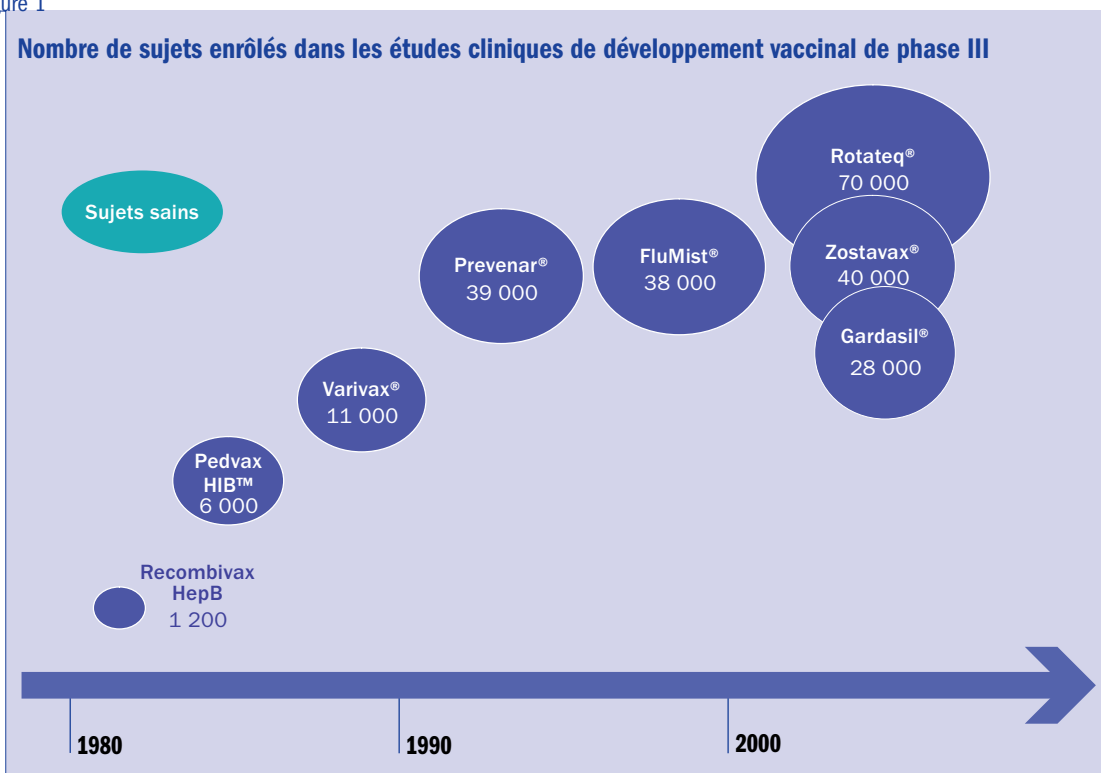
À l'issue de la mise au point d'un candidat vaccin au laboratoire, son développement clinique repose sur la mise en place d'essais cliniques réalisés de façon séquentielle chez des sujets sains (tableau 1). L'objectif de ces essais est de constituer la documentation clinique (tolérance, immunogénicité, 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^e 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^e 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"> ● Interruption de la transmission endémique de la rougeole ● Faible niveau de susceptibilité à la rougeole dans la population ● Incidence du SRC < 1 pour 100 000 naissances d'enfants vivants ● Faibles niveaux de susceptibilité à la rubéole parmi les femmes en âge de procréer
IIIa	Quasi-élimination de la rougeole	Couverture très élevée (>95 %) et durable par deux doses de vaccin antirougeoleux	<ul style="list-style-type: none"> ● Interruption de la transmission endémique de la rougeole ● Faible niveau de susceptibilité à la rougeole dans la population
II	Contrôle de la rougeole	Couverture élevée (>90 %) et durable par une dose de vaccin antirougeoleux au minimum	<ul style="list-style-type: none"> ● Faible morbidité avec poussées épidémiques périodiques de rougeole ● Intervalle entre épidémies de rougeole > 5 ans
I	Contrôle limité de la rougeole	Couverture faible à moyenne (≤90 %) par le vaccin antirougeoleux	<ul style="list-style-type: none"> ● Morbidité importante avec fréquentes poussées épidémiques de rougeole ● Intervalle entre épidémies de rougeole ≤ 5 ans

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

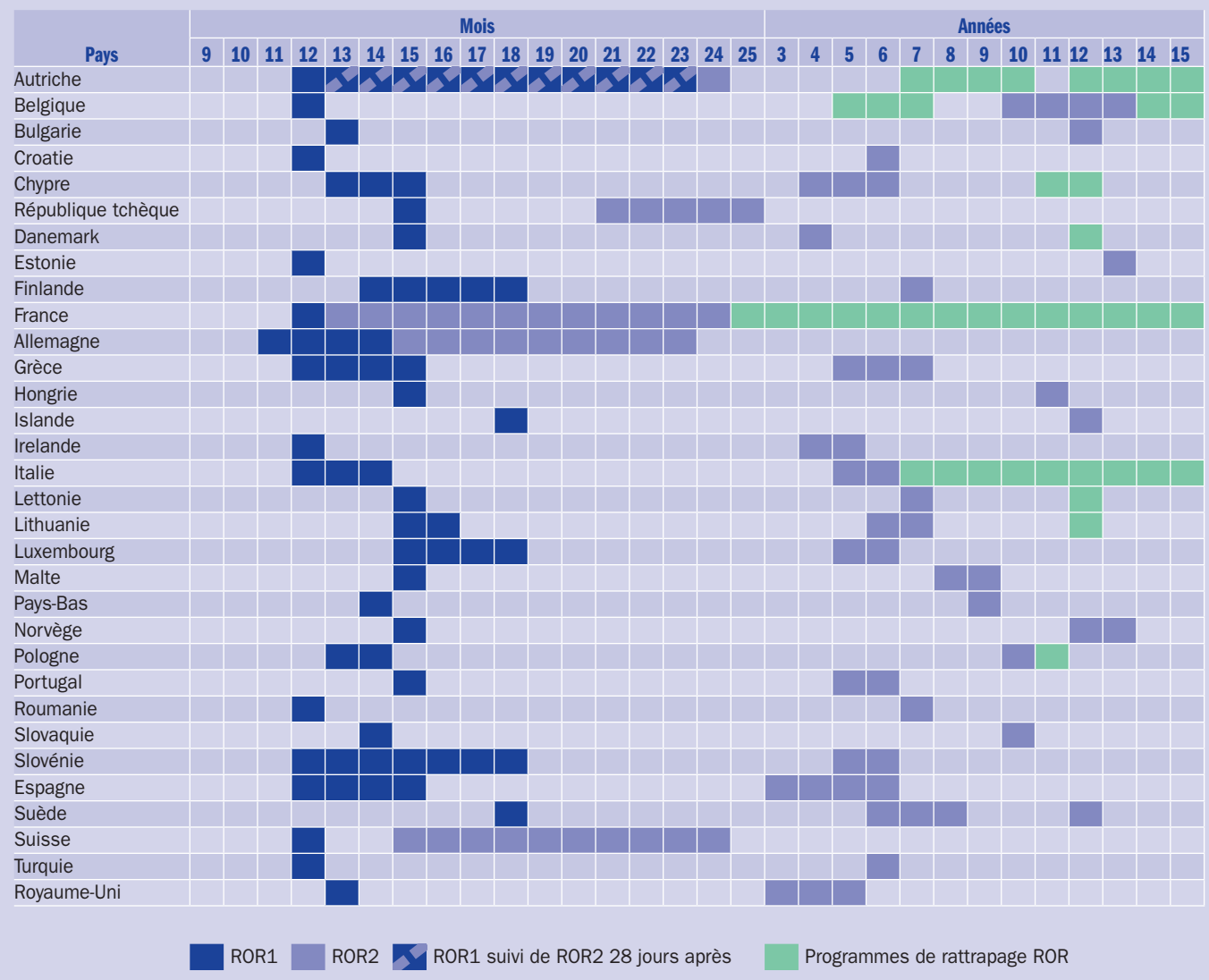
Dans les pays du tiers-monde, le programme élargi de vaccination (PEV) mis en place par l'OMS ne comporte que l'administration d'une seule dose de vaccin rougeole monovalent à l'âge de 9 mois [43]. En fait, en 2008,

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. 🌸