

2016-2017

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**VACCINS ET CONTROVERSE**

**Tafza Sofiane**

Né le 20/02/1991 à Bagnolet (93)

Sous la direction de Mme Marchais Véronique

Membres du jury

Sébastien FAURE | Président

Véronique MARCHAIS | Directeur

Jean-Louis LAFFILHE | Membre

Brigitte PECH | Membre

Alexandra SEVIN | Membre

Soutenue publiquement le :  
10 Mars 2017

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) TAFZA Sofiane  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **10 / 02 / 2017**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'TAFZA Sofiane', is written over a faint rectangular grid background.

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR** : Pr Isabelle Richard

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Nicolas Lerolle

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

|                             |  |           |
|-----------------------------|--|-----------|
| ABRAHAM Pierre              | Physiologie  | Médecine  |
| ASFAR Pierre                | Réanimation  | Médecine  |
| AUBE Christophe             | Radiologie et imagerie médicale                    | Médecine  |
| AUDRAN Maurice              | Rhumatologie                                       | Médecine  |
| AZZOUZI Abdel Rahmène       | Urologie   | Médecine  |
| BARON-HAURY Céline          | Médecine générale                                  | Médecine  |
| BARTHELAIX Annick           | Biologie cellulaire                                | Médecine  |
| BATAILLE François-Régis     | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| BAUFRETON Christophe        | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire           | Médecine  |
| BEAUCHET Olivier            | Gériatrie et biologie du vieillissement            | Médecine  |
| BENOIT Jean-Pierre          | Pharmacotechnie                                    | Pharmacie |
| BEYDON Laurent              | Anesthésiologie-réanimation                        | Médecine  |
| BIZOT Pascal                | Chirurgie orthopédique et traumatologique          | Médecine  |
| BONNEAU Dominique           | Génétique  | Médecine  |
| BOUCHARA Jean-Philippe      | Parasitologie et mycologie                         | Médecine  |
| BRIET Marie                 | Pharmacologie                                      | Médecine  |
| CAILLIEZ Eric               | Médecine générale                                  | Médecine  |
| CALES Paul                  | Gastroentérologue ; hépatologie                    | Médecine  |
| CAMPONE Mario               | Cancérologie ; radiothérapie                       | Médecine  |
| CAROLI-BOSC François-xavier | Gastroentérologue ; hépatologie                    | Médecine  |
| CHABASSE Dominique          | Parasitologie et mycologie                         | Médecine  |
| CHAPPARD Daniel             | Cytologie et histologie                            | Médecine  |
| CONNAN Laurent              | Médecine générale                                  | Médecine  |
| COUTANT Régis               | Pédiatrie  | Médecine  |
| COUTURIER Olivier           | Biophysique et médecine nucléaire                  | Médecine  |
| CUSTAUD Marc-Antoine        | Physiologie  | Médecine  |
| DARSONVAL Vincent           | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique | Médecine  |
| DE BRUX Jean-Louis          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire           | Médecine  |
| DESCAMPS Philippe           | Gynécologie-obstétrique                            | Médecine  |
| DIQUET Bertrand             | Pharmacologie                                      | Médecine  |
| DUVAL Olivier               | Chimie thérapeutique                               | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe           | Pédopsychiatrie                                    | Médecine  |
| ENON Bernard                | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire         | Médecine  |
| EVEILLARD Mathieu           | Bactériologie-virologie                            | Pharmacie |
| FANELLO Serge               | Épidémiologie ; économie de la santé et prévention | Médecine  |
| FAURE Sébastien             | Pharmacologie physiologie                          | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique    | Anatomie   | Médecine  |
| FURBER Alain                | Cardiologie  | Médecine  |
| GAGNADOUX Frédéric          | Pneumologie  | Médecine  |
| GARNIER François            | Médecine générale                                  | Médecine  |
| GARRE Jean-Bernard          | Psychiatrie d'adultes                              | Médecine  |
| GOHIER Bénédicte            | Psychiatrie d'adultes                              | Médecine  |

|                          |  |           |
|--------------------------|--|-----------|
| GRANRY Jean-Claude       | Anesthésiologie-réanimation                        | Médecine  |
| GUARDIOLA Philippe       | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| GUILLET David            | Chimie analytique                                  | Pharmacie |
| HAMY Antoine             | Chirurgie générale                                 | Médecine  |
| HUEZ Jean-François       | Médecine générale                                  | Médecine  |
| HUNAUT-BERGER Mathilde   | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| IFRAH Norbert            | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| JARDEL Alain             | Physiologie  | Pharmacie |
| JEANNIN Pascale          | Immunologie  | Médecine  |
| JOLY-GUILLOU Marie-Laure | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière     | Médecine  |
| LACCOURREYE Laurent      | Oto-rhino-laryngologie                             | Médecine  |
| LAGARCE Frédéric         | Biopharmacie                                       | Pharmacie |
| LARCHER Gérald           | Biochimie et biologie moléculaires                 | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond        | Anesthésiologie-réanimation                        | Médecine  |
| LAUMONIER Frédéric       | Chirurgie infantile                                | Médecine  |
| LEFTHERIOTIS Georges     | Physiologie  | Médecine  |
| LEGRAND Erick            | Rhumatologie                                       | Médecine  |
| LERMITE Emilie           | Chirurgie générale                                 | Médecine  |
| LEROLLE Nicolas          | Réanimation  | Médecine  |
| LUNEL-FABIANI Françoise  | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière     | Médecine  |
| MARCHAIS Véronique       | Bactériologie-virologie                            | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic           | Dermato-vénéréologie                               | Médecine  |
| MENEI Philippe           | Neurochirurgie                                     | Médecine  |
| MERCAT Alain             | Réanimation  | Médecine  |
| MERCIER Philippe         | Anatomie   | Médecine  |
| MILEA Dan                | Ophthalmologie                                     | Médecine  |
| PAPON Nicolas            | Parasitologie mycologie                            | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine      | Chimie générale                                    | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle         | Pédiatrie  | Médecine  |
| PICHARD Eric             | Maladies infectieuses ; maladies tropicales        | Médecine  |
| PICQUET Jean             | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire         | Médecine  |
| PODEVIN Guillaume        | Chirurgie infantile                                | Médecine  |
| PROCACCIO Vincent        | Génétique  | Médecine  |
| PRUNIER Fabrice          | Cardiologie  | Médecine  |
| REYNIER Pascal           | Biochimie et biologie moléculaire                  | Médecine  |
| RICHARD Isabelle         | Médecine physique et de réadaptation               | Médecine  |
| RICHOMME Pascal          | Pharmacognosie                                     | Pharmacie |
| RODIEN Patrice           | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques   | Médecine  |
| ROHMER Vincent           | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques   | Médecine  |
| ROQUELAURE Yves          | Médecine et santé au travail                       | Médecine  |
| ROUGE-MAILLART Clotilde  | Médecine légale et droit de la santé               | Médecine  |
| ROUSSEAU Audrey          | Anatomie et cytologie pathologiques                | Médecine  |
| ROUSSEAU Pascal          | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique | Médecine  |
| ROUSSELET M.-Christine   | Anatomie et cytologie pathologiques                | Médecine  |
| ROY Pierre-Marie         | Thérapeutique                                      | Médecine  |
| SAINT-ANDRE Jean-Paul    | Anatomie et cytologie pathologiques                | Médecine  |

|                     |  |           |
|---------------------|--|-----------|
| SAULNIER Patrick    | Biophysique pharmaceutique et biostatistique   | Pharmacie |
| SENTILHES Loïc      | Gynécologie-obstétrique                        | Médecine  |
| SERAPHIN Denis      | Chimie organique                               | Pharmacie |
| SUBRA Jean-François | Néphrologie                                    | Médecine  |
| UGO Valérie         | Hématologie ; transfusion                      | Médecine  |
| URBAN Thierry       | Pneumologie                                    | Médecine  |
| VENIER Marie-Claire | Pharmacotechnie                                | Pharmacie |
| VERNY Christophe    | Neurologie                                     | Médecine  |
| WILLOTEAUX Serge    | Radiologie et imagerie médicale                | Médecine  |
| ZAHAR Jean-Ralph    | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine  |
| ZANDECKI Marc       | Hématologie ; transfusion                      | Médecine  |

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

|                           |  |           |
|---------------------------|--|-----------|
| ANNAIX Véronique          | Biochimie et biologie moléculaires             | Pharmacie |
| ANNWEILER Cédric          | Gériatrie et biologie du vieillissement        | Médecine  |
| AUGUSTO Jean-François     | Néphrologie                                    | Médecine  |
| BAGLIN Isabelle           | Pharmaco-chimie                                | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume         | Biophysique et biostatistique                  | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline        | Immunologie                                    | Médecine  |
| BELIZNA Cristina          | Médecine interne                               | Médecine  |
| BELLANGER William         | Médecine générale                              | Médecine  |
| BENOIT Jacqueline         | Pharmacologie et pharmacocinétique             | Pharmacie |
| BIGOT Pierre              | Urologie                                       | Médecine  |
| BLANCHET Odile            | Hématologie ; transfusion                      | Médecine  |
| BOISARD Séverine          | Chimie analytique                              | Pharmacie |
| BOURSIER Jérôme           | Gastroentérologie ; hépatologie                | Médecine  |
| CAPITAIN Olivier          | Cancérologie ; radiothérapie                   | Médecine  |
| CASSEREAU Julien          | Neurologie                                     | Médecine  |
| CHEVAILLER Alain          | Immunologie                                    | Médecine  |
| CHEVALIER Sylvie          | Biologie cellulaire                            | Médecine  |
| CLERE Nicolas             | Pharmacologie                                  | Pharmacie |
| CRONIER Patrick           | Chirurgie orthopédique et traumatologique      | Médecine  |
| DE CASABIANCA Catherine   | Médecine générale                              | Médecine  |
| DERBRE Séverine           | Pharmacognosie                                 | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline         | Bactériologie virologie                        | Pharmacie |
| DINOMAIS Mickaël          | Médecine physique et de réadaptation           | Médecine  |
| DUCANCELLE Alexandra      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine  |
| FERRE Marc                | Biologie moléculaire                           | Médecine  |
| FLEURY Maxime             | Immunologie                                    | Pharmacie |
| FORTRAT Jacques-Olivier   | Physiologie                                    | Médecine  |
| HELESBEUX Jean-Jacques    | Chimie organique                               | Pharmacie |
| HINDRE François           | Biophysique                                    | Médecine  |
| JEANGUILLAUME Christian   | Biophysique et médecine nucléaire              | Médecine  |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | Médecine légale et droit de la santé           | Médecine  |
| KEMPF Marie               | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine  |

|                            |   |           |
|----------------------------|---|-----------|
| LACOEUILLE Franck          | Biophysique et médecine nucléaire                           | Médecine  |
| LANDREAU Anne              | Botanique   | Pharmacie |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | Valorisation des substances naturelles                      | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise            | Chimie générale Nanovectorisation                           | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck           | Biologie cellulaire   | Médecine  |
| LIBOUBAN Hélène            | Histologie  | Médecine  |
| MALLET Sabine              | Chimie Analytique et bromatologie                           | Pharmacie |
| MAROT Agnès                | Parasitologie et mycologie médicale                         | Pharmacie |
| MAY-PANLOUP Pascale        | Biologie et médecine du développement et de la reproduction | Médecine  |
| MESLIER Nicole             | Physiologie   | Médecine  |
| MOUILLIE Jean-Marc         | Philosophie   | Médecine  |
| NAIL BILLAUD Sandrine      | Immunologie   | Pharmacie |
| PAPON Xavier               | Anatomie  | Médecine  |
| PASCO-PAPON Anne           | Radiologie et imagerie médicale                             | Médecine  |
| PECH Brigitte              | Pharmacotechnie   | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence     | Sociologie  | Médecine  |
| PETIT Audrey               | Médecine et santé au travail                                | Médecine  |
| PIHET Marc                 | Parasitologie et mycologie                                  | Médecine  |
| PRUNIER Delphine           | Biochimie et biologie moléculaire                           | Médecine  |
| RIOU Jérémie               | Biostatistique  | Pharmacie |
| ROGER Emilie               | Pharmacotechnie   | Pharmacie |
| SCHINKOWITZ Andréas        | Pharmacognosie  | Pharmacie |
| SIMARD Gilles              | Biochimie et biologie moléculaire                           | Médecine  |
| TANGUY-SCHMIDT Aline       | Hématologie ; transfusion                                   | Médecine  |
| TRICAUD Anne               | Biologie cellulaire   | Pharmacie |
| TURCANT Alain              | Pharmacologie   | Médecine  |

#### AUTRES ENSEIGNANTS

|                       |                                      |           |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------|
| AMIARD Stéphane       | Informatique                         | Médecine  |
| AUTRET Erwan          | Anglais                              | Médecine  |
| BRUNOIS-DEBU Isabelle | Anglais                              | Pharmacie |
| CAVAILLON Pascal      | Pharmacie Industrielle               | Pharmacie |
| CHIKH Yamina          | Économie-Gestion                     | Médecine  |
| FISBACH Martine       | Anglais                              | Médecine  |
| LAFFILHE Jean-Louis   | Officine                             | Pharmacie |
| LETERTRE Elisabeth    | Coordination ingénierie de formation | Médecine  |
| O'SULLIVAN Kayleigh   | Anglais                              | Médecine  |

# REMERCIEMENTS

À mon président de thèse,

Monsieur Sébastien Faure, enseignant chercheur à l'UFR santé d'Angers.

Merci de me faire l'honneur de présider ce travail de mémoire. Je souhaite aussi vous exprimer ma reconnaissance pour votre écoute, votre compréhension et votre aide qui m'ont grandement aidé lors du choix difficile que j'ai fait en remettant en question mon orientation.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À mon directeur de thèse,

Madame Véronique Marchais, pharmacien et professeur de la faculté de pharmacie et praticien du CHU d'Angers.

Vous m'avez fait le grand plaisir d'accepter la direction de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, vos conseils, votre aide et votre confiance.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame Brigitte Pech,

Pharmacien, enseignante de la faculté de pharmacie et responsable de la filière officine. Un grand merci pour votre écoute, votre gentillesse et votre aide, qui m'ont grandement facilité les choses en balayant un certain nombre d'inquiétudes que j'avais lors de ma décision de changer d'orientation.

Merci de me faire l'honneur et le plaisir d'être présente au sein du jury pour ce jour important.

À Monsieur Jean-Louis Laffilhe,

Pharmacien d'officine et enseignant de la faculté d'Angers.

Je souhaite vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que pour les cours passionnants et l'aspect très concret que vous avez pu nous apporter dans ce cadre scolaire qu'est la faculté.

À Alexandra Sevin,

Un grand merci d'avoir accepté sans aucune hésitation d'être membre de ce jury.

Je suis très heureux de te savoir présente pour ce grand jour.

Binôme de choc en TP, tu es après toutes ces années une amie très précieuse. Ton immense gentillesse et ta générosité font de toi une personne admirable.

Je te souhaite toute la réussite et le bonheur que tu mérites dans la nouvelle voie que tu as choisie.

# REMERCIEMENTS

À mes parents.

Je profite de cette occasion pour vous exprimer ce que la pudeur m'empêche de vous dire.

Merci pour votre soutien et votre aide. Tous les projets que j'ai entrepris, l'ont été dans le but de vous rendre fiers.

Aujourd'hui aventuriers du bout du monde, je suis et j'ai toujours été très fier de vous deux. Merci pour tout l'amour et la confiance que vous avez su me donner. Vous représentez pour moi un exemple de courage, de loyauté et de tolérance, que je m'efforce de suivre au quotidien.

À mes frères,

Mehdi, tu as toujours été mon modèle et j'espère être avec Dalil, un aussi bon grand frère que toi.

Dalil, futur confrère, je te fais confiance pour devenir un excellent pharmacien, intègre et respectable.

Je suis très fier de vous deux et je vous souhaite d'être heureux avec Alice et Mélina, que je suis très content d'avoir comme belles sœurs.

À mes grands-parents, Marie-Hélène et Michel.

Merci pour votre bienveillance, votre tendresse et votre amour, très précieux pour moi.

Si mes souvenirs de vacances d'enfant sont si heureux, c'est grâce à vous.

Un grand merci pour la relecture et les corrections.

À toute ma famille,

Les Barrier et les Moli, merci pour tous ces moments heureux partagés ensemble. J'espère qu'ils seront encore nombreux.

À mes grands-parents Ba sidi et Mima, mon oncle Mohamed, Mamy lolotte, Papus et marraine, qui ne sont plus là et à qui je pense souvent.

# REMERCIEMENTS

À Cécile

Qui aurait cru qu'une simple petite boulette de papier lancée du fond de l'amphi par un carré dégénéré, sur une jolie et brillante bizuth des premiers rangs, serait à l'origine d'une si belle histoire. Je ne regrette absolument pas ce geste puéril et sot qui aura permis notre rencontre.

Merci d'avoir été à mes côtés toutes ces années, pour ton soutien sans faille, ton humour et ta gentillesse. Au-delà de l'amour, j'ai pour toi une profonde admiration. Pour cette si grande force qui t'habite et qu'on ne saurait déceler au premier regard. Pour ton intelligence et ta générosité. Je n'arrive toujours pas à mesurer l'ampleur de la chance que j'ai de t'avoir.

À nos projets et nos rêves, que nous saurons, j'en suis sûr, réaliser quels que soient les obstacles.

À ma belle-famille, Anne, Philippe et Jérôme.

Anne, merci infiniment pour votre bienveillance et votre grande empathie. J'attends avec hâte nos futures sessions de kyte surf.

Philippe, vous m'avez transmis ce virus qu'est la passion du métier. Merci infiniment pour tous vos précieux conseils, que j'ai gravés dans ma mémoire pour je l'espère un jour, devenir un aussi bon pharmacien que vous.

Jérôme, je suis très heureux de t'avoir pour beau-frère. Ton humour et ta verve font de toi quelqu'un de passionnant, avec qui l'ennui est impossible.

Un grand merci à tous les trois pour votre accueil au sein de la famille, pour votre gentillesse et votre générosité.

À la famille Leray

Un grand merci pour votre générosité, votre bienveillance et votre accueil si chaleureux.

# REMERCIEMENTS

Aux amis,

Nguyen, mon plus vieil ami. Après toutes ces années et malgré l'éloignement, notre amitié reste la même que lorsque nous avons 11 ans. Je n'oublierai jamais ce jour où j'ai tenu ta petite Kim dans mes bras, seulement quelques heures après son arrivée parmi nous. Je te souhaite d'être heureux avec Samantha et j'espère te voir très bientôt t'installer près de chez nous, pour continuer notre route côte à côte.

Clément, ton talent artistique est à l'origine de notre rencontre. C'est grâce à l'une tes œuvres d'art que nous avons très rapidement compris que nos années lycée allaient être très drôles ensemble. Le temps a passé et les souvenirs se sont accumulés. Toujours tous les deux dans les bons moments comme dans les coups durs, notre amitié compte beaucoup pour moi.

Samuel, vieille branche ! Depuis la P1, nous sommes inséparables, toujours fourrés ensemble pendant toutes ces années. Toutes les choses que nous avons vécues durant ces années fac nous les avons partagées. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Joaquim, mon acolyte de la première heure. Ma découverte des joies de la vie d'étudiant s'est faite à tes côtés. Toujours tous les deux, compères de soirées comme de révisions pendant les premières années, je n'ai que des souvenirs de bons moments avec toi. Malgré l'éloignement qui a pu parfois s'installer avec le temps, tu restes l'un de mes amis les plus précieux.

## Table des matières :

### INTRODUCTION

### **PARTIE 1 Généralités**

|         |   |    |
|---------|---|----|
| I.      | Histoire de la vaccination .....  | 8  |
| I.1.    | La Variolisation .....  | 8  |
| I.2.    | Edward Jenner et la vaccine .....   | 10 |
| I.3.    | L'éradication de la variole .....   | 12 |
| I.4.    | Pasteur et la vaccination .....   | 14 |
| I.5.    | Un vaccin à base de bactéries virulentes tuées contre la fièvre typhoïde..... | 18 |
| I.6.    | De la découverte des toxines et des anticorps sériques aux anatoxines.....    | 20 |
| I.7.    | La tuberculose et le BCG .....  | 21 |
| I.8.    | La rougeole .....   | 24 |
| I.9.    | La poliomyélite .....   | 26 |
| II.     | Principe de la vaccination.....   | 28 |
| II.1.   | Bases immunologiques de la vaccination.....                                   | 28 |
| II.1.1. | Production d'anticorps .....  | 28 |
| II.1.2. | Réactions cellulaires .....   | 30 |
| II.1.3. | Le principe de la vaccination repose sur la mémoire immunitaire .....         | 32 |
| II.2.   | Différents types de vaccins (tableau 1) .....                                 | 33 |
| II.2.1. | Vaccins vivants atténués .....  | 33 |
| II.2.2. | Vaccins inactivés.....  | 33 |
| II.2.3. | Vaccins recombinants.....   | 34 |
| III.    | Législation en France .....   | 35 |
| III.1.  | Obligations vaccinales .....  | 35 |
| III.2.  | Sanctions .....   | 36 |
| III.3.  | Systèmes d'indemnisation d'accidents vaccinaux.....                           | 36 |
| III.4.  | Prise en charge des vaccins .....   | 37 |
| III.5.  | Calendrier vaccinal .....   | 38 |
| IV.     | Vaccination et santé publique .....   | 39 |

## **PARTIE 2 : Revue de la littérature, étude des controverses sur la sécurité des vaccins**

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| I.        | Mouvements anti-vaccins et exemples de controverses médiatisées.....              | 41 |
| II.       | Méthodologie de recherche bibliographique .....                                   | 44 |
| III.      | Controverse : Les adjuvants .....   | 45 |
| III.1.    | Les sels d'aluminium .....  | 45 |
| III.2.    | Tolérance de l'Aluminium .....  | 47 |
| III.2.1.  | Effets immuno-allergiques locaux .....  | 47 |
| III.2.2.  | Myofasciite à macrophages.....  | 47 |
| III.2.3.  | Toxicité neurologique.....  | 48 |
| III.3.    | Maladies auto-immunes.....  | 49 |
| III.4.    | Conclusion .....  | 50 |
| IV.       | Controverse : Vaccins contre l'hépatite B .....                                   | 51 |
| IV.1.     | L'hépatite B.....   | 51 |
| IV.1.1.   | Rappels sur l'hépatite B.....   | 51 |
| IV.1.1.1. | Epidémiologie .....   | 51 |
| IV.1.1.2. | Transmission.....   | 51 |
| IV.1.1.3. | Clinique .....  | 52 |
| IV.1.1.4. | Traitement.....   | 53 |
| IV.1.2.   | Prophylaxie : Le vaccin contre l'hépatite B .....                                 | 54 |
| IV.1.2.1. | Le principe vaccinant .....   | 54 |
| IV.1.2.2. | Recommandations vaccinales .....  | 55 |
| IV.2.     | Maladie démyélinisante : la SEP.....  | 56 |
| IV.2.1.   | Physiopathologie .....  | 56 |
| IV.2.2.   | Epidémiologie .....   | 57 |
| IV.2.3.   | Etiologie .....   | 57 |
| IV.2.4.   | Clinique .....  | 57 |
| IV.2.5.   | Diagnostic et Pronostic.....  | 59 |
| IV.2.6.   | Traitement.....   | 60 |
| IV.3.     | Bases et chronologie de la polémique sur la vaccination contre l'hépatite B ..... | 61 |
| IV.4.     | Données publiées : vaccin contre le VHB et SEP .....                              | 62 |
| IV.4.1.   | Cas rapportés.....  | 62 |
| IV.4.2.   | Rappels d'épidémiologie .....   | 65 |
| IV.4.3.   | Synthèse des études publiées .....  | 67 |
| IV.5.     | Conclusion .....  | 80 |

|        |  |            |
|--------|--|------------|
| V.     | Controverse : Vaccins contre les papillomavirus humains.....                   | 81         |
| V.1.   | Rappels sur le cancer du col de l'utérus.....                                  | 82         |
| V.1.1. | Epidémiologie.....   | 82         |
| V.1.2. | Etiologie.....   | 83         |
| V.1.3. | Physiopathologie.....  | 83         |
| V.1.4. | Clinique.....  | 85         |
| V.1.5. | Dépistage et diagnostic.....   | 87         |
| V.1.6. | Traitement.....  | 88         |
| V.1.7. | Vaccins disponibles.....   | 88         |
| V.2.   | Données publiées : vaccins anti HPV et maladie auto-immune démyélinisante..... | 89         |
| V.2.1. | Les Plans de gestion des risques.....  | 89         |
| V.2.2. | Efficacité des vaccins remise en cause.....                                    | 95         |
| V.2.3. | Vaccination chez les hommes.....   | 96         |
| V.3.   | Conclusion.....  | 98         |
| VI.    | Rôle du pharmacien d'officine.....   | 99         |
|        | <b>Conclusion.....</b>   | <b>103</b> |
|        | <b>Bibliographie.....</b>  | <b>105</b> |
|        | <b>Annexes.....</b>  | <b>123</b> |

## Liste des abréviations

|                   |  |
|-------------------|--|
| Ac                | Anticorps  |
| Ac anti-HBc       | Anticorps dirigé contre l'antigène capsidique du virus de l'hépatite B |
| Ac anti-HBs       | Anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B |
| ADN               | Acide Désoxyribonucléique  |
| Ag                | Antigène   |
| Ag HBe            | Antigène « e » du virus de l'hépatite B                                |
| Ag HBs            | Antigène de surface du virus de l'hépatite B                           |
| ANSM              | Agence nationale de sécurité du médicament                             |
| ARS               | Agence régionale de santé  |
| ASIA              | Autoimmune Inflammatory/Syndrome Induced by Adjuvants                  |
| ADEV              | Accident Thromboembolique Veineux                                      |
| BCG               | Bacille de Calmette et Guérin  |
| CHC               | Carcinome hépatocellulaire   |
| CCU               | Cancer du Col de l'Uterus  |
| DTP               | Diphtérie Tétanos Poliomyélite   |
| EDTA              | Acide éthylènediaminetétraacétique                                     |
| FCU               | Frottis Cervico-Utérin   |
| FDA               | Food and Drug Administration   |
| HPV               | Human Papillomavirus   |
| IC <sub>95%</sub> | Intervalle de confiance à 95%  |
| IgA               | Immunoglobuline A  |
| IgE               | Immunoglobuline E  |
| IgG               | Immunoglobuline G  |
| IgM               | Immunoglobuline M  |
| INF               | Interféron   |
| InVS              | Institut de Veille Sanitaire   |
| INPES             | Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé           |
| MFM               | Myofasciite à Macrophage   |
| OMS               | Organisation Mondiale de la Santé                                      |
| PGR               | Plan de Gestion des Risques  |

|       |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| Polio | Poliomyélite                        |
| RR    | Risque Relatif                      |
| ROR   | Rougeole Oreillons Rubéole          |
| SEP   | Sclérose En Plaques                 |
| VHB   | Virus de l'hépatite B               |
| VIH   | Virus de l'immunodéficience humaine |
| WHO   | World Health Organisation           |

## Introduction

Les controverses et polémiques concernant la vaccination semblent de plus en plus fréquentes. Entre, « risques pour la santé », « effets secondaires », pénurie de vaccins et propos alarmistes et anxiogènes de certains professionnels de santé, il est difficile d'être certain de la fiabilité des informations diffusées, *via* internet et autres médias.

En France, la vaccination est marquée par une crise de confiance. En effet, les inquiétudes du public à l'égard de la vaccination sont de plus en plus nombreuses. Entre 2005 et 2010, la part de la population favorable ou très favorable à la vaccination est passée de 90% à 60% (baromètre santé INPES 2013). Cette chute de confiance s'est traduite par une diminution de la vaccination et donc de la couverture vaccinale de la population [1].

C'est pourquoi certaines maladies dont l'incidence était bien contrôlée ont ré-émergé. Par exemple, des épidémies de rougeole sont réapparues en Europe. En France après avoir observé une diminution progressive des nouveaux cas de rougeole (à peine 40 cas en 2007), entre 2008 et 2012 près de 23 000 cas ont été notifiés dont environ 1500 hospitalisations. En cause : une réduction extrêmement importante de la couverture vaccinale consécutive à la publication d'un article faisant croire à un lien entre vaccin contre la rougeole et autisme. De toutes les recherches réalisées par la suite, aucune n'a confirmé ce lien. La publication a même été rétractée car elle reposait sur des données frauduleuses.

Le rôle du pharmacien ou du médecin dans la promotion de la vaccination est d'autant plus important que la majorité des parents qui ne font pas vacciner leur enfant n'est pas sortie du système de santé. En effet, contrairement aux idées reçues, une étude américaine a montré que la majorité des personnes qui refusent la vaccination continue de consulter les professionnels de santé et fait donc toujours partie de ce système de santé. De plus, la majorité est issue de classes socio-économiques aisées et a fait des études supérieures [2]. Cette population de réticents est donc accessible aux personnels de santé de première ligne que sont les généralistes et pharmaciens. C'est avec ces personnes qu'une démarche pédagogique doit être mise en place, pour éviter la réapparition d'épidémies de maladies infectieuses que la vaccination avait réussi à endiguer.

Ce travail a pour but de faire le point sur l'état des connaissances actuelles concernant l'innocuité et l'efficacité de la vaccination. La première partie, décrit les grandes étapes de la vaccination au cours de l'Histoire et les nombreuses controverses qui furent engendrées.

En deuxième partie, la réalisation d'une revue de la littérature a permis de confronter les polémiques actuelles les plus fréquemment retrouvées, ainsi que les arguments qu'elles relaient, à des faits scientifiques, pour vérifier leur fondement, ou les réfuter. Ces controverses sont les suivantes : utilisation de sels d'aluminium comme adjuvants, vaccins contre l'hépatite B et vaccins contre les papillomavirus.

L'origine de ce travail repose sur le besoin d'un argumentaire solide, clair et fiable, pour le pharmacien d'officine, ou autres professionnels de santé et acteurs de la vaccination, afin de faire face aux réticences rencontrées envers les vaccins lors de la pratique quotidienne.

## PARTIE 1 Généralités

### I. Histoire de la vaccination

En 430 avant Jésus-Christ, l'historien grec Thucydide décrit la peste d'Athènes :

*« Les plus compatissants pour les moribonds et pour les malades étaient ceux qui avaient échappé au trépas; ils avaient connu la souffrance et ils se trouvaient désormais à couvert, les rechutes n'étant pas mortelles »* [3].

Ainsi il a été observé que les individus malades, ayant survécu, devenaient résistants à l'infection.

Ces observations ont conduit à une démarche empirique qui consistait à induire une maladie pour s'en prémunir. Elle sera suivie bien avant que les mécanismes de l'immunité ne soient découverts.

#### I.1. La Variolisation

La plus ancienne mention de la variolisation date de la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle, en Chine sous la dynastie des Ming [4]. Elle consistait à inoculer une forme en théorie peu virulente de la variole à un patient, en lui appliquant sur la muqueuse nasale, des squames ou le pus de vésicules d'un malade, ou encore en faisant porter à des enfants sains, les vêtements de personnes atteintes.

Cette technique empirique s'est progressivement diffusée le long de la route de la soie, puis en Europe. C'est Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), femme de l'ambassadeur anglais à Constantinople, qui l'importe au sein de l'aristocratie occidentale en 1721. Elle fit inoculer avec succès son fils en 1715, par le médecin de l'ambassade, en suivant la procédure turque de cette époque, par perforation cutanée à l'aiguille et introduction du pus de varioleux. Par la suite en rentrant à Londres, elle fit de même avec sa fille en 1721 [5].

En 1774, Louis XVI fut à son tour inoculé, suite au décès de son grand père Louis XV à l'âge de 64 ans, touché par une forme majeure de la variole (mortalité de 50 à 75%), dite « confluente », caractérisée par le nombre important de pustules se touchant et formant des « croûtes ».

Voltaire, consacre à la variolisation, en 1734, sa XI<sup>e</sup> lettre philosophique « Sur la petite vérole » [6], dans laquelle il la nomme « *inoculation* », et précise qu'elle est originaire de Circassie et qu'elle se pratique en Angleterre : « *On dit doucement, dans l'Europe chrétienne, que les Anglais sont des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants, pour les empêcher de l'avoir, des enragés, parce qu'ils communiquent de gaieté de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse* ». Menant une campagne en faveur de l'inoculation, Voltaire témoigne ici des réticences de l'époque.

La pratique de l'inoculation de la variole a suscité de nombreux débats en France et ailleurs [5]. Selon les procédés, le risque de décès pouvait varier de 1/50 à 1/250. La variolisation, avec les dangers, les incertitudes et les nouveautés en matière de déontologie qu'elle comportait, était le sujet de nombreuses discordes. Les traditionalistes s'offusquaient de cette pratique « contre-nature », contrairement à ceux qui prônaient la liberté de penser. Les opposants dénonçaient les risques individuels, alors que les partisans invoquaient les bienfaits pour la santé publique.

Ces controverses sont finalement très proches de celles connues actuellement concernant la vaccination. En effet, déjà à cette époque, se pose le problème moral majeur de la pratique vaccinale contemporaine, la question de l'intérêt collectif face au risque individuel.

Ainsi, des scientifiques ont tenté de savoir avec certitude si le risque encouru lors de la variolisation était inférieur au risque de mourir plus tard d'une contagion naturelle. Pour ce faire, les premiers modèles mathématiques en épidémiologie ont été développés. En 1760, Daniel Bernoulli, en suivant une démarche similaire à celles des épidémiologistes d'aujourd'hui, démontra que malgré les risques, la généralisation de cette pratique permettrait un gain de près de trois ans d'espérance de vie à la naissance. Son travail intitulé « *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir* », qui sera publié en 1766 seulement, est présenté en lecture publique à L'Académie Royale des Sciences de Paris le 16 avril 1760 [7].

Aujourd'hui, les connaissances sur la variole permettent d'affirmer qu'elle est causée par un agent viral de la famille des *Poxviridae*. Cette infection très contagieuse qui touche seulement l'Homme est surnommée « petite vérole » (en anglais smallpox), à ne pas confondre avec la « grande vérole » (syphilis). Elle se manifeste par une fièvre puis une forte éruption cutanée,

suivie de la guérison souvent associée à des séquelles (cécité, mutilations), ou du décès (taux de létalité de 1 à 30% selon la forme).

La découverte de traces de pustules varioliques sur la tête du Pharaon Ramsès V momifié (datant de 1157 av JC), témoigne de l'ancienneté de cette maladie. Elle serait parvenue en Chine ancienne en l'an 49, puis en Europe avec les invasions arabes suite à l'épidémie de la Mecque en 572. C'est la maladie la plus virulente qui décima les populations amérindiennes lors de la conquête du Nouveau Monde à partir de 1518. Au XVIII<sup>ème</sup> siècle la variole s'est répandue sur toute la planète [8]. En 1958, la variole faisait 2 millions de victimes par an dans le monde.

Cette maladie, qualifiée de « fléau de l'humanité », a sévi durant plusieurs siècles de façon endémique avec des vagues d'épidémies, en décimant et en défigurant des millions de personnes à travers le monde.

## 1.2. Edward Jenner et la vaccine



Figure 1: Edward Jenner (1749–1823). [9]

En 1796, une nouvelle méthode plus efficace et moins dangereuse de lutte contre la variole est mise au point par le médecin de campagne anglais Edward Jenner (figure 1), sur la base de l'observation suivante : la variole ne touchait pas les fermières ayant préalablement contracté la variole de la vache (ou « cow-pox »), maladie bénigne transmise par les pustules des pis des femelles atteintes. Après avoir étudié 28 cas de cow-pox chez l'Homme, Jenner conclut sur sa bénignité. Il inocule alors la maladie des vaches à un enfant de 8 ans (James Phipps), avec le

pus d'une pustule d'une fermière (Sarah Nelmes). L'enfant en bonne santé, fut par la suite inoculé plusieurs fois par du pus variolique, en suivant le procédé de variolisation, sans qu'aucune maladie ne s'en suive.

En 1798 l'expérience est réitérée, en vaccinant avec succès plus de 10 personnes de bras à bras. Jenner écrit : « *Ces expériences me procurent beaucoup de satisfaction, elles prouvent que la substance au bout de cinq passages de personne à personne n'a pas perdu ses propriétés d'origine* ». Il publia ses résultats fin 1798 [10].

En inoculant une maladie apparentée à la variole, mais bénigne, Jenner se distingue de ses prédécesseurs qui immunisaient leurs patients en inoculant la variole elle-même.

Le terme de « vaccine », qui vient du latin *vaccinus* (« de vache ») a ensuite été gardé.

Cette nouvelle pratique connut un succès précoce et important. Elle se répandit rapidement à travers le monde. Dès 1805 Napoléon y soumet l'armée. Elle devient obligatoire en Dalmatie et en Bavière en 1807, au Danemark en 1810 et en Suède et en Norvège en 1816. C'est en 1853 que la vaccination devient obligatoire pour les nourrissons en Grande Bretagne, en 1874 en Allemagne et en 1888 pour l'Italie. En France, il faut attendre la loi du 19 février 1902.

Cette vaccination ne nécessitait ni isolement, ni interruption du travail. Cependant, elle comportait des risques. En l'absence de technique de conservation de la matière première du vaccin (pus de pustules de la vache), la transmission interhumaine de la vaccine de bras à bras était la méthode utilisée pendant la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle. En effet, l'utilisation de lymphes vaccinales inefficaces ou contaminées, provenant de pustules, exposait à de nombreux risques de varioles ou de transmission d'autres maladies et notamment la syphilis. Les chercheurs italiens Michele Toria et Gennaro Galbiati développèrent dès 1804 une méthode de culture de la vaccine sur la peau de veaux. Mais ce n'est qu'en 1864 lors du congrès médical de Lyon, et sous l'impulsion d'Ernest Chambon (1836-1910), que ce procédé fut officiellement reconnu et recommandé. Il supplanta l'utilisation de pus humain et la vaccination de bras à bras fût interdite en Grande Bretagne en 1898, prévenant ainsi la transmission de la syphilis et d'autres maladies.

Sans avoir la même fréquence que les accidents de l'ancienne inoculation, un risque propre à la vaccination sera découvert : « l'encéphalite post-vaccinale ». Découverte qui pose le dilemme moral du droit d'exposer les gens à un risque immédiat pour les prévenir d'une maladie future plus grave mais hypothétique.

Insoluble au niveau de l'individu, les seules réponses se sont trouvées dans l'analyse statistique épidémiologique. Un accroissement de l'espérance de vie et une chute très importante de la mortalité ont ainsi été documentées dans les régions soumises aux campagnes de vaccination [11] [12].

### I.3. L'éradication de la variole

Grace à une campagne de vaccination générale et obligatoire, l'Union soviétique, avec un taux de vaccination d'environ 80%, avait éliminé la variole dans les années 1950 [13].

A cette époque, le nombre de décès suite à la variole dans le monde était estimé à environ 2 millions par an.

Le Dr V.M. Jdanov et les délégués de l'Union Soviétique de l'OMS présentèrent un plan d'éradication de la variole, pensant que si 80 % de la population mondiale était vaccinée, la transmission serait interrompue. La première campagne mondiale d'éradication de la variole menée par l'OMS débuta donc en 1959.

Vers 1965, il est mis en évidence qu'un taux de 80% de vaccination ne suffirait pas à stopper la transmission de la variole [14].

En 1966, le programme intensif d'éradication de la variole est lancé par l'OMS, mis au point par les Dr D.A. Henderson, responsable du programme variole au sein du Centre de contrôle des maladies (CDC) des Etats-Unis, Karel Raska et Isao Arita, responsables de la variole à l'OMS. La vaccination de masse fut renforcée, notamment avec la stratégie « ring », c'est-à-dire la vaccination de tous les sujets ayant été en contact avec un varioleux. L'isolement des malades, la surveillance et surtout la recherche active et la déclaration des cas, furent des éléments capitaux pour la réussite du programme. (Annexes n°1/2)[14]

La production locale des vaccins dans les grands pays en voie de développement était capitale, ainsi que les 465 millions de doses de vaccins qui furent données à l'OMS, pour être ensuite distribuées aux pays d'endémie [15].

L'efficacité et la qualité du vaccin étaient jusque-là insuffisantes. C'est pourquoi la recherche de moyens pour les garantir fut aussi un des grands axes de ce programme intensifié d'éradication de la variole. Le Dr Arita devint le responsable du contrôle de qualité en 1973 [16]. Après la création de centres de référence de la variole par l'OMS, une méthodologie de production du vaccin antivariolique fut largement diffusée et un système de test d'échantillons de vaccins fut mis au point. Pour la première fois et malgré certains conflits géopolitiques, des groupes d'experts purent inspecter des sites de production, dans plus de 35 pays en voie de développement. Grâce à cette démarche, aujourd'hui qualifiée d'assurance qualité, le pourcentage de lots satisfaisants passa de 36 % en 1968 à environ 75% en 1971, pour atteindre quelques années après les 95%.

Le dernier cas de variole déclaré fut celui d'un patient somalien, Ali Maow Maali, qui survécut à sa maladie, en octobre 1977 (annexe 3). Le 8 mai 1980 l'OMS annonça l'éradication mondiale de la variole (annexe 4) [14] et ainsi l'aboutissement du travail de Jenner, qui près de 180 ans auparavant, avait déclaré concernant la vaccine : « *la disparition de la variole, le fléau le plus effroyable du genre humain, doit être l'aboutissement de cette pratique, cela devient trop évident pour tolérer la moindre discussion* » [17].

## I.4. Pasteur et la vaccination

### I.4.1. Atténuation des micro-organismes



Figure 2 : Louis Pasteur, Huile sur toile (1885) d'Albert Gustav Edelfelt (musée d'Orsay, Paris).

Après avoir débuté une étude sur le « choléra des poules », une épidémie qui décimait les élevages de volailles, Louis Pasteur (figure 2) parvient à isoler en culture sur bouillon stérile de muscle de poule la bactérie responsable, aujourd'hui appelée *Pasteurella multocida*. L'inoculation expérimentale de ce germe isolé était responsable de la mort des poules en 24 à 48h.

D'après les récits, c'est en 1879, à la suite d'un oubli de Chamberland qui devait repiquer les cultures, que de retour de vacances, Pasteur constata de façon inattendue, que les cultures conservées au laboratoire quelques semaines ne déclenchaient plus la maladie aux poules inoculées. Il formula donc l'hypothèse que les cultures « vieilles » n'étaient plus virulentes. Ainsi pour vérifier cette théorie, de nouvelles cultures virulentes furent inoculées à des poules achetées au marché (faisant office de témoins) et à des poules ayant déjà reçu les cultures non virulentes. Cette expérience fut un succès, en effet l'inoculation des poules achetées sur

le marché fut suivie de leur décès, alors que les poules ayant reçu les souches non virulentes survécurent.

Pour la première fois, la virulence d'un agent pathogène avait été modulée en laboratoire. Pasteur nomme ce phénomène « vaccination », en l'honneur de Jenner, et conclut que l'exposition des cultures à l'air permet de diminuer leur virulence.

Certains aspects de ce récit ont été démentis, notamment par l'historien Antonio Cadeddu, après l'étude de cahiers de laboratoire légués par Pasteur à sa famille [18]. Emile Roux serait à l'origine de l'expérimentation du vieillissement à l'air des cultures de bactéries, et non le hasard. Toujours est-il qu'à la suite de cette découverte, Pasteur cherchera à atténuer volontairement la virulence d'autres agents infectieux, convaincu d'un fait :

*« Le fait de la non-récidive des maladies virulentes paraît général. L'organisme n'éprouve pas deux fois les effets de la rougeole, de la scarlatine, du typhus, de la peste, de la variole, de la syphilis ; du moins l'immunité persiste durant un temps plus ou moins long »* [19]. Le scientifique français mentionne ici ce qui est considéré aujourd'hui en immunologie comme l'immunité acquise.

Par la suite, Pasteur cherche à atténuer la virulence de la bactérie du « charbon des moutons », maladie infectieuse du bétail. Les 28 février et 21 mars 1881, Pasteur déclare devant l'Académie des sciences, avoir obtenu un vaccin contre le charbon en atténuant la virulence de la bactérie à l'aide d'oxygène.

Cependant, ce procédé laissait encore à désirer, notamment à cause de la sporulation, mécanisme de résistance des bactéries. En effet, la simple exposition à l'air des cultures dans un milieu non renouvelé ne suffisait pas.

A la même époque, Jean-Joseph Toussaint, vétérinaire et médecin français (1847-1890), soutient que la virulence peut être supprimée ou affaiblie, grâce à la chaleur ou à des antiseptiques tels que l'acide phénique ou le bichromate de potassium. Malgré de nombreuses critiques de la part de Pasteur face aux faibles résultats de Toussaint, Chamberland et Roux, ayant montré que la sporulation pouvait être évitée et la virulence atténuée en s'inspirant du procédé de Toussaint [20], parviennent à convaincre Pasteur d'utiliser cette méthode pour la fameuse expérience de Pouilly-le-Fort.

C'est Hippolyte Rossignol, vétérinaire au sein de la société d'agriculture de Melun, qui incita Pasteur à faire l'épreuve publique de sa nouvelle méthode. Le 5 mai 1881 l'expérience débuta à Pouilly-le-Fort par l'inoculation à des moutons, ainsi qu'à des vaches de la souche non

virulente. Le 31 mai le bacille du charbon hautement pathogène fut inoculé aux animaux vaccinés, ainsi qu'à d'autres animaux non vaccinés servant de témoins. Le 2 juin 1881 l'expérience connaît un succès public, en effet aucun des animaux vaccinés n'était mort, contrairement aux non vaccinés.

Le procédé de fabrication du vaccin utilisé ici restera secret jusqu'en 1938 [21]. En 1883 Chamberland et Roux publient les détails de la mise au point du vaccin anti-charbonneux, sans dire que c'était le protocole utilisé à Pouilly-le-Fort [20]. C'est pourquoi, ils sont aujourd'hui considérés par certains historiens comme « les vrais vainqueurs de Pouilly-le-Fort », aidés par les travaux de Toussaint. Ce comportement de Pasteur, moralement critiquable, lui permit de sauver la face et d'acquiescer grâce à cette opération publicitaire, la confiance du grand public et du monde scientifique. Ce qui facilita l'avancée de ses travaux futurs, et notamment ceux sur la rage.

Pasteur et ses collaborateurs ont mis au point plusieurs méthodes d'atténuation d'agents pathogènes afin de les utiliser comme vaccins. L'oxygène pour le choléra des poules, la température et l'adjonction d'antiseptiques pour le bacille du charbon, le passage sur une espèce éloignée pour le rouget du porc. Ces vaccins ont été utilisés à très grande échelle au sein des élevages en France. Malgré ces succès, ce sont véritablement les travaux de Pasteur sur la vaccination contre rage, maladie humaine, qui vont lui conférer son immense notoriété.

#### 1.4.2. La rage

Pasteur débute ses recherches sur le virus de la rage à la fin de l'année 1880. En 1885, il utilise un procédé d'atténuation du virus imaginé par Roux, basé sur la dessiccation par exposition à l'air d'extraits de moelles épinières de lapins infectés par le virus. Cette technique permettait de supprimer presque totalement la virulence des souches après une période de 15 jours. En inoculant quotidiennement à des chiens ces extraits de moelle épinière de plus en plus virulents, Pasteur finit par les protéger contre le virus de la rage non atténué. Le succès de cette expérience permit d'envisager une protection contre le virus après une période de 15 jours. En profitant de la longue durée d'incubation chez l'Homme (un mois ou plus), Pasteur s'inspira de l'idée de Pierre Victor Galtier, consistant à utiliser un vaccin curatif, destiné à des patients mordus par un animal contaminé, pour stimuler leurs défenses immunitaires avant la déclaration de la maladie, toujours mortelle.

Le premier essai sur l'Homme se déroula en juin 1885, sur une fillette de 12 ans, hospitalisée à l'hôpital Saint Denis, chez qui la rage était déjà déclarée. Ce fut un échec, car la période d'incubation était déjà terminée lors de l'administration du vaccin. Le 6 juillet 1885, Joseph Meister âgé de 9 ans, gravement mordu par un chien enragé fut adressé à Pasteur pour suivre le traitement mis au point. Le Dr Jacques-Joseph Grancher (1843-1907) en charge du garçon, convaincu du risque très important qu'il développe la rage, prit la responsabilité du traitement expérimental, risquant ainsi une condamnation à mort.

Le 7 juillet, le traitement débuta. Il reçut 12 injections successives d'extraits de moelle épinière de lapins infectés, de virulence atténuée par 14 jours de dessiccation. Enfin, le 16 juillet 1885, il reçut un extrait de moelle d'un lapin mort la veille suite à l'inoculation par le virus non atténué (très virulent). L'enfant en bonne santé n'ayant pas développé la rage, le traitement fut couronné d'un succès public.

En 1886, Pasteur annonce que plus de 2490 patients ont été vaccinés et que sur les 1726 patients français, seuls 10 sont décédés.

Pasteur fut l'objet de nombreuses attaques : malgré cette réussite, seule la preuve de l'innocuité du vaccin était faite, l'efficacité restait à démontrer. En effet il aurait fallu prouver que les chiens ayant mordu étaient enragés, et de plus prendre en considération le fait qu'une morsure de chien enragé n'entraînait la maladie que dans 1 cas sur 6 environ [22].

A nouveau, le même type de polémiques et controverses rencontrées pour la variolisation, ou pour la vaccine de Jenner, se répètent. La dangerosité ainsi que l'efficacité du vaccin de Pasteur furent mises en doute. Ces vaccinations expérimentales n'étaient pas dénuées de risques. En effet, le vaccin contenant du tissu nerveux d'origine animale entraînait un risque important de réaction allergique, pouvant aboutir à des encéphalites. De plus, le fait qu'une morsure n'entraîne pas nécessairement la rage posait une fois encore le dilemme moral d'un traitement non dénué de risque, face au danger hypothétique de développer une maladie.

Malgré ces oppositions et grâce à la répercussion mondiale de ses succès contre la rage, Pasteur et l'Académie de Médecine lancèrent une souscription internationale et les dons affluèrent. C'est ainsi qu'en novembre 1888, était inauguré l'Institut Pasteur, établissement dédié au traitement contre la rage et à l'étude de la science pasteurienne [23].

La solution au problème de la trop forte immunogénicité du vaccin de Pasteur viendra plus tard (milieu du XX<sup>ème</sup> siècle), avec la culture du virus sur embryons de poulets puis avec les cultures cellulaires. Aujourd'hui ces vaccins sont très supérieurs à ceux préparés sur tissus nerveux, aussi bien du point de vue de l'efficacité que de l'innocuité. Ils constituent à ce jour le seul traitement efficace contre la rage, permettant la neutralisation du virus avant qu'il n'ait atteint le système nerveux central, car après cette étape, l'issue de la maladie est toujours fatale.

#### I.5. Un vaccin à base de bactéries virulentes tuées contre la fièvre typhoïde

Sous l'impulsion des travaux des scientifiques Pasteuriens, de nombreux chercheurs se consacrent à l'étude de l'immunité et à la recherche de moyens de prévenir les grandes épidémies sévissant à cette époque.

La fièvre typhoïde, était à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle avec la diphtérie, une des causes majeures de mortalité chez les moins de 30 ans. Souvent méconnue car elle a disparu des pays occidentaux, elle demeure aujourd'hui encore un important problème de santé publique. En effet des estimations de 2014 indiquent que chaque année au niveau mondial, près de 21 millions de cas et environ 222 000 décès sont dus à cette maladie [24].

Cette infection bactérienne de l'appareil digestif s'accompagne d'une bactériémie, responsable d'accès de fièvres pouvant être prolongés et élevés (39°- 40°C). Les autres symptômes peuvent être bénins ou graves, comme des malaises, anorexies, céphalées, constipations ou diarrhées, des taches rosées sur la poitrine ainsi qu'une splénomégalie et une hépatomégalie. Ils apparaissent la plupart du temps entre 1 à 3 semaine(s) après l'exposition. La fièvre paratyphoïde entraîne des symptômes similaires, mais elle est en général moins grave.

L'essentiel des connaissances actuelles sur la fièvre typhoïde a été acquis en une soixantaine d'année au XIX<sup>ème</sup> siècle (1829-1890). C'est en 1873 que le Dr allemand William Budd (1811-1880) décrit le mode de contamination oro-fécal, en incriminant notamment l'eau de boisson contaminée par des selles de malades. En 1880 en Allemagne, Karl Joseph Eberth (1835-1926) observe pour la première fois la bactérie aujourd'hui appelée *Salmonella* Typhi chez des patients morts de typhoïde [25]. L'allemand George Gaffky (1850-1918) réussit en 1884 à cultiver et à isoler le bacille en culture pure [26]. En 1896, Almoth Wright (1861-1947) et

Richard Pfeiffer (1858-1945) parviennent indépendamment à la mise au point d'un vaccin anti-typhique efficace, injectable en sous cutané, composé de bactéries virulentes tuées par l'alcool et conservées dans du phénol. Ce vaccin sera largement utilisé dans les pays occidentaux.

Conjointement à l'utilisation croissante de ce vaccin, la typhoïde régressa rapidement et de façon importante en Europe, en grande partie grâce au traitement de l'eau courante par javellisation au tout début du XX<sup>ème</sup> siècle. L'effet de la vaccination anti-typhique sur la morbi-mortalité a donc été sujet à des controverses. Ainsi avec l'amélioration des conditions d'hygiène et le traitement de l'eau, faisant chuter l'incidence de la typhoïde, l'efficacité et surtout l'utilité du vaccin ont été remises en cause.

Cependant, il existe un argument en faveur de l'efficacité du vaccin, c'est l'exemple de l'armée française lors de la première guerre mondiale. Entrant en guerre en 1914, non vaccinées, les troupes françaises déplorait quatorze mois plus tard près de 100 000 cas de typhoïde dont environ 13 000 morts. Afin d'endiguer l'épidémie, une vaccination obligatoire de toutes les troupes est mise en place au printemps 1915. Malgré la détérioration des conditions d'hygiène, cette campagne aboutit dès fin 1917 à une quasi disparition de la mortalité spécifique dans l'armée française et en 1918 la morbidité tombe à 0.28°/00 [27].

La mauvaise tolérance de ce vaccin restait cependant un problème, car il entraînait notamment un risque important de réactions allergiques sévères. En 1972, K.H. Wong et J-C. Feely parviennent à purifier sans le dénaturer l'antigène Vi de la bactérie (polyoside de capsule), qui constitue un facteur de virulence. Ils obtiennent ainsi le premier vaccin anti-typhique chimiquement défini, administrable en une fois avec une bien meilleure tolérance.

## I.6. De la découverte des toxines et des anticorps sériques aux anatoxines

Alexandre Yersin (1863-1943), préparateur et aide d'Emile Roux au nouvel institut Pasteur, entre comme étudiant en janvier 1887 dans le service du Pr Grancher à l'hôpital des Enfants malades.

Il fut confronté à des épidémies meurtrières de diphtérie, suite à son importante résurgence depuis le début du XVIII<sup>ème</sup> siècle en Europe.

La bactérie responsable est *Corynebacterium diphtheriae*, et la forme habituelle de la maladie est l'angine diphtérique (pharyngite, fièvre, tuméfaction du cou et céphalées) touchant principalement les enfants entre 6 mois et 15 ans. Elle se caractérise généralement par la présence de « fausses membranes » blanchâtres au niveau des amygdales, pouvant obstruer la gorge. Elle conduit à la paralysie du système nerveux central ou bien du diaphragme et de la gorge entraînant la mort par asphyxie. Cette maladie fut la plus grande cause de mortalité infantile jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. L'unique moyen connu à cette époque pour sauver de l'asphyxie était la trachéotomie, mise en place en 1825 par Pierre-Fidèle Bretonneau (1778-1862) à Tours et ensuite généralisée par son élève Armand Trousseau (1801-1867).

En 1883 le Pr Edwin Klebs (1834-1913) observe pour la première fois les bacilles dans les fausses membranes prélevées sur des malades. L'année suivante Friedrich Loeffler (1825-1915) réussit à isoler et à cultiver la bactérie. Emile Roux et Alexandre Yersin, après avoir démontré que le bacille n'était jamais isolé dans le sang, l'urine ou les organes des patients décédés, cherchèrent à prouver l'hypothèse, partagée par Loeffler, selon laquelle l'infection généralisée serait due à un poison sécrété par la bactérie, qui passerait dans la circulation sanguine. En 1888, Roux et Yersin établissent le lien entre les lésions à distances des bactéries et l'infection locale (dans la gorge), découvrant ainsi, la première toxine bactérienne [28]. A la suite de ces travaux, plusieurs autres toxines seront découvertes, comme celle du tétanos, ou encore du botulisme.

Après avoir tenté de traiter la diphtérie par des produits chimiques, Emil Von Behring (1854-1917) médecin allemand, parvint à immuniser des animaux avec du trichlorure d'iode. Cependant le procédé restait dangereux et inefficace chez l'homme. Il observa que les cobayes ayant survécu à la maladie, devenaient résistants, immunisés, même après l'inoculation de doses importantes de bacilles de la diphtérie. De plus, cette résistance était transférable à

d'autres animaux, sains, par injection du sérum de cobayes immunisés. Toutefois l'efficacité du sérum ne dépassait pas deux semaines. Behring en conclut donc que le sérum contient des substances neutralisant les toxines présentes dans les filtrats de cultures. Ainsi, il avait mis en évidence les anticorps sériques et mis au point le premier traitement efficace de la diphtérie, qui reste aujourd'hui encore la base du traitement de cette infection.

En 1890, il publie ses résultats, avec le médecin et bactériologiste japonais Shibasaburo Kitasato (1852-1921), sur l'antitoxine de la diphtérie et du tétanos. En 1901, Behring devient le premier lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine, pour son travail sur la thérapie sérique et son application contre la diphtérie [29].

Jusqu'en 1924, un procédé dangereux de vaccination anti-diphtérique était utilisé. Il consistait à immuniser des enfants avec un mélange de toxine et d'antitoxine. Cette technique fut très rapidement remplacée par une autre, beaucoup plus sûre et efficace, découverte par Gaston Ramon (1886-1963) en 1923. En cherchant à atténuer la toxine diphtérique, G. Ramon mit au point un procédé permettant d'obtenir une toxine inoffensive. Après purification puis incubation de la toxine pendant plusieurs semaines en présence de formol, il pouvait obtenir cette fameuse **anatoxine**, ayant gardé son pouvoir immunisant qui permettait donc une protection vaccinale sans risque de toxicité.

Cette nouvelle vaccination sera utilisée à grande échelle dans beaucoup de pays après la seconde guerre mondiale. Ce procédé sera appliqué à d'autres toxines, comme la toxine tétanique.

## 1.7. La tuberculose et le BCG

Le bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) fût découvert en 1882 par Robert Koch, qui décrit un phénomène de sensibilisation et de résistance acquise des cobayes à l'agent infectieux lors d'une seconde inoculation. En 1890, il mit au point un vaccin composé d'un extrait glycéринé de surnageant de cultures du bacille de la tuberculose (appelé tuberculine). Ce vaccin s'avéra dangereux et inefficace. Malgré cet échec, la tuberculine fût utilisée dès 1895 pour dépister les animaux tuberculeux. Puis dès 1907, après l'élaboration de la cuti-réaction par Clemens Von Pirquet (1874-1929), la tuberculine permit de dépister les patients tuberculeux (aujourd'hui, « l'Intra Dermo Réaction » est encore pratiquée).

Par la suite les recherches se sont orientées sur l'utilisation de vaccins composés de bacilles non pathogènes pour l'Homme (bovins, équins...), atténués ou tués.

Après la découverte de l'agent responsable de la tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*), Behring tenta de mettre au point un vaccin vétérinaire contre la maladie des vaches, à partir de souches humaines de virulence atténuée. Il avait été observé que ces deux bacilles étaient très proches et que les bovins présentaient une résistance importante au bacille humain. C'est ainsi qu'il mit au point le premier vaccin vétérinaire largement utilisé contre la tuberculose bovine. Cependant, ce vaccin ne permettait qu'une protection de courte durée. De plus, l'atténuation du germe par vieillissement et dessèchement sous vide était instable, entraînant un risque de contamination humaine par les animaux vaccinés.

Koch prépara un second vaccin qu'il nomma « Tauruman », composé d'un mélange de bacilles humains et bovins atténués par passages successifs sur milieux glycélinés et par dessiccation. Une fois de plus les résultats obtenus n'étaient pas satisfaisant et ce vaccin fût abandonné.

Après 1895, Albert Calmette (1863-1933) de retour d'Indochine, consacre ses recherches et son travail à la lutte contre la tuberculose, dans la ville de Lille particulièrement touchée par cette maladie avec une mortalité spécifique d'environ 43%. Il y crée un deuxième institut Pasteur et le premier dispensaire pour tuberculeux. En 1897, Camille Guérin (1872-1961), vétérinaire, s'associe aux recherches de Calmette pour l'expérimentation animale. Suite à plusieurs exemples d'auto-inoculations de bacilles de la tuberculose bovine par des médecins, notamment le Dr Garnault en 1901 et le Dr Klemperer, n'ayant provoqués que des lésions sans gravité, Calmette décida d'utiliser une souche jugée moins virulente pour l'Homme, *Mycobacterium bovis*.

Après isolement et mise en culture sur pomme de terre glycélinée, les chercheurs sont parvenus à dissocier les bacilles avec l'ajout de bile de bœuf. En effectuant des passages successifs des cultures sur ce milieu, ils découvrent que la virulence de la souche s'atténue [30]. Ce n'est qu'au bout du 39ème passage qu'ils obtiennent des bactéries incapables de tuer les cobayes. En 1908, Calmette et Guérin présentent une note à l'Académie de médecine, décrivant le « bacille tuberculeux bilié » et l'atténuation de sa virulence, qui par la suite sera appelé le « bacille de Calmette et Guérin » (BCG).

De 1908 à 1921, les chercheurs français continuent d'effectuer des passages sur pomme de terre biliée. Il leur aura fallu treize années et 230 passages successifs pour finalement obtenir une souche qui ne redevenait plus virulente et qui permettait, en 30 jours, de conférer aux

cobayes animaux une résistance aux infections par le bacille bovin ou humain. Une fois l'innocuité du BCG chez l'animal démontrée, l'expérimentation devait être effectuée chez l'Homme.

Après la première guerre mondiale, la tuberculose causait 3% de morbidité et entre 20 et 43% de mortalité [31]. C'est en 1921 que le Dr Waill Hallé, à l'hôpital de la Charité de Paris, vaccina avec succès le premier enfant avec le BCG. Il reçut par voie orale 240 millions d'éléments bacillaires en trois prises. Le Dr Weil Hallé vaccina ensuite 30 autres enfants. Suite à ces succès, le vaccin BCG se répandit rapidement en France et en Europe. Durant l'année 1928, Calmette rapporta au Congrès de la société des Nations, les résultats de la vaccination de plus 50 000 enfants entre 1921 et 1926. Le taux de mortalité des enfants vaccinés exposés la tuberculose en milieu familial était de 1,8% contre 25 à 32,6% pour les enfants non vaccinés à Paris. La vaccination par le BCG se révélait efficace et bien tolérée.

Très peu de temps après, en 1929, la réputation du vaccin fut ternie et la confiance du public à son égard grandement impactée. Dans la ville de Lübeck, en Allemagne, à la suite de la vaccination de 252 enfants par le BCG, 73 moururent de tuberculose et 136 développèrent des formes chroniques. Plus tard, les recherches d'experts sur cette affaire ont montré que le vaccin avait été accidentellement contaminé par une souche humaine très virulente de *Mycobacterium tuberculosis* lors des manipulations de laboratoire. En effet, cette souche faisait l'objet de recherches se déroulant dans le même local que celui de la fabrication du vaccin. Ce scandale entraîna une chute importante de confiance dans le vaccin de Calmette et Guérin, alors même qu'il avait été prouvé que le BCG n'était en rien responsable dans cette catastrophe.

La distribution de la souche du BCG à travers le monde et les nombreux repiquages ont entraîné une dérive des souches (mutations). Aujourd'hui plusieurs souches différentes servent à fabriquer des vaccins contre la tuberculose et toutes ne sont pas équivalentes en termes d'immunogénicité et de pouvoir protecteur. C'est pourquoi l'OMS recommande le maintien des souches de BCG sous forme de lots primaires et secondaires lyophilisés pour la fabrication de vaccins [32] [33].

La vaccination par le BCG et la protection qu'elle confère ont continuellement été controversées. L'impact de cette protection varie de façon importante en fonction de nombreux éléments. Les populations étudiées, la diversité génétique, les conditions de vie, la présence d'autres mycobactéries ou encore la qualité des souches bactériennes pour la

fabrication des vaccins sont des facteurs qui peuvent influencer l'efficacité des vaccins et être à l'origine de différentes réponses immunitaires.

Actuellement la tuberculose est l'une des maladies les plus meurtrières au monde, elle se situe en seconde position juste après le sida [34]. De surcroît, les cas de plus en plus nombreux de résistances aux traitements antibiotiques constituent une menace croissante pour la santé publique mondiale. En 2014, l'OMS estime à 480 000 le nombre de nouveaux cas de tuberculose multirésistante dans le monde. Cette tuberculose multirésistante (TB-MR) est provoquée par un bacille résistant à au moins l'isoniazide et la rifampicine (les 2 antituberculeux de première intention). Cette résistance oblige à utiliser des traitements plus longs et de moins bonne efficacité que ceux pour la tuberculose non-résistante.

La tuberculose ultrarésistante (UR) est définie comme TB-MR et comprenant une résistance aux fluoroquinolones ainsi qu'à tous les médicaments injectables de seconde intention, ce qui peut conduire à des impasses thérapeutiques. Elle a été notifiée dans 100 pays (dans toutes les régions du monde) [35].

L'émergence de ces résistances aux antituberculeux laisse supposer que la vaccination par le BCG gardera une place importante dans la lutte contre la tuberculose.

## 1.8. La rougeole

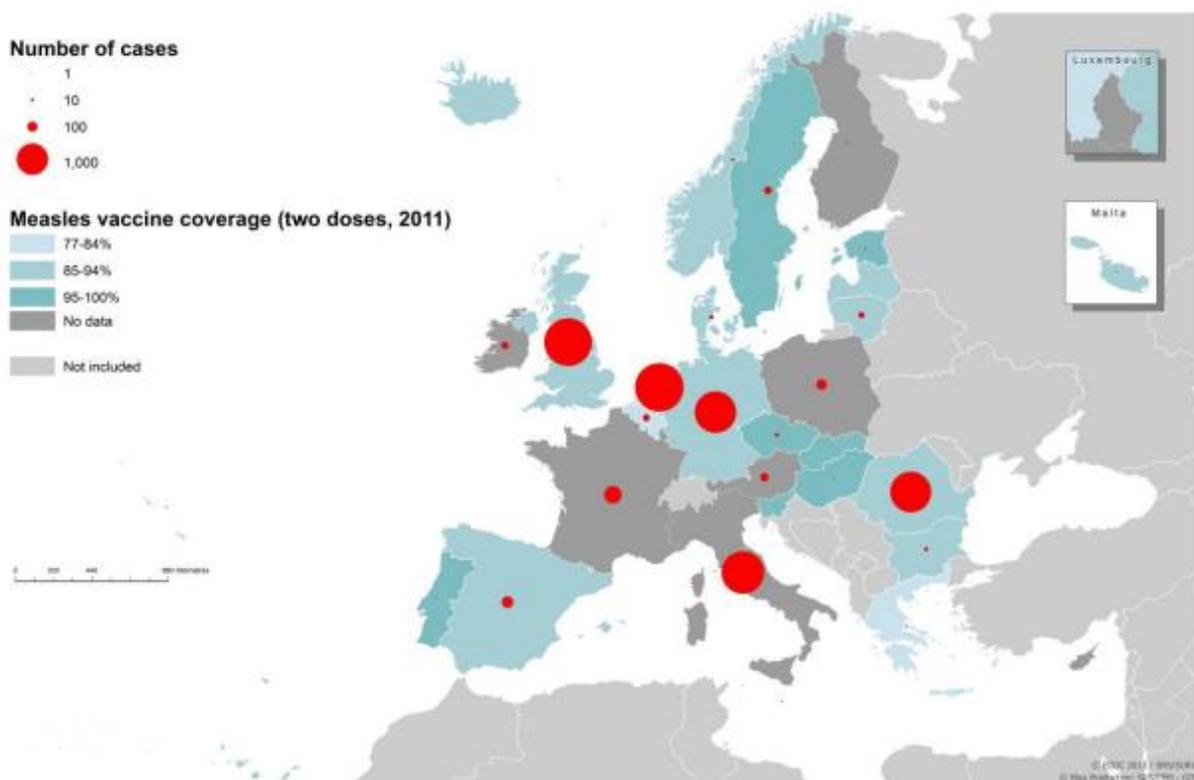
La rougeole est une infection due à un virus responsable notamment d'une éruption cutanée aiguë dite morbilliforme. Le risque principal réside dans le fait qu'une immunodépression transitoire est induite durant la phase éruptive, qui peut être la cause de surinfections bactériennes entraînant une forte mortalité. Cette maladie atteint surtout les enfants à partir de 5 mois.

En 1954, John Franklin Enders (1897-2003) reçoit le prix Nobel de médecine pour avoir réussi à cultiver le virus de la poliomyélite sur cellules. Il fut un des pionniers de la recherche en virologie en faisant faire d'importants progrès aux cultures cellulaires. Cette année-là, Enders et son étudiant Peeble ensemencent des cellules épithéliales humaines et de singes, avec le sang et les sécrétions respiratoires d'un enfant atteint par la rougeole. Cette expérience leur permet d'isoler et de caractériser le virus responsable de cette maladie.

En 1961 Enders met au point un vaccin efficace contre la rougeole, après avoir atténué la virulence de souches par plusieurs passages sur cultures cellulaires. Plus tard, Samuel Katz développe un vaccin cultivé sur embryons de poulets en utilisant la souche d'Enders. Pour la première fois, en 1963 aux États-Unis, un vaccin anti-rougeoleux était utilisé à grande échelle. Au début des années 60, avant la vaccination, la rougeole était la première cause de mortalité mondiale par infection (135 millions de cas par année causant plus de 6 millions de décès) [36].

En 1980, 2,6 millions de décès ont été imputés à la rougeole [37]. En grande partie grâce aux politiques vaccinales, ce nombre a fortement diminué, pour atteindre 140 000 décès en 2010 [38].

Malgré cette forte diminution, il reste encore de nombreux cas de rougeole dans le monde, 95% des cas survenant dans les pays en voie de développement. En Europe, les cas répertoriés [39] s'expliquent par une couverture vaccinale non optimale ainsi que par l'absence d'immunité acquise après seulement une dose de vaccin (5 à 10% des cas) [40] (figure 3).



*\* Coverage figures (%) are official national figures reported via the annual WHO/UNICEF Joint Reporting Form and WHO Regional Office for Europe reports.*

Figure 3 : Nombre de cas de rougeole par pays, de novembre 2012 à octobre 2013, au sein des pays de l'union européenne, et couverture vaccinale anti-rougeole par 2 doses. [39]

## 1.9. La poliomyélite

La poliomyélite, aussi appelée « paralysie infantile » car elle touche principalement les enfants de moins de 5 ans, est une maladie infectieuse due à un poliovirus (trois sérotypes).

La contamination par le virus se fait essentiellement par voie oro-fécale (eaux ou aliments contaminés). La majorité des infections par un poliovirus sont bénignes et immunisantes. Cependant, dans certains cas, ce dernier peut atteindre le système nerveux et être responsable de paralysies musculaires. Les muscles volontaires des bras et/ou des jambes sont les plus fréquemment atteints et pour 5 à 10 % des malades les muscles respiratoires ou de la déglutition peuvent être touchés, entraînant le décès des patients [41].

A partir des années 1880 et jusqu'à l'introduction du vaccin injectable inactivé de Jonas Salk (1914-1955) en 1952 (figure4), puis du vaccin vivant oral d'Albert Sabin (1906-1993) en 1961, de graves épidémies de poliomyélite frappent le monde industrialisé. Elles font suite à l'amélioration des normes d'hygiène et de santé publique ayant fait décroître le nombre d'infections naturelles au poliovirus chez les jeunes enfants. Ce qui a entraîné l'émergence de nombreuses épidémies au sein de populations non immunisées (notamment lors du baby-boom d'après la Seconde Guerre mondiale en Europe et en Amérique du Nord).

La mise au point d'un vaccin fut retardée par la difficulté de mise en culture du virus. C'est grâce aux progrès des cultures cellulaires, et notamment à John Enders (prix Nobel) en 1953 qui parvint à cultiver *in vitro* le poliovirus, que la recherche d'une vaccination put progresser. Le vaccin mis au point par Jonas Salk, contenant les trois sérotypes du poliovirus inactivés par le formol, fut le premier à être largement utilisé à partir de 1956 aux Etats-Unis. Le vaccin de Sabin, administrable par voie orale, contenant aussi les trois sérotypes, pouvait quant à lui être facilement administré et ce dès la naissance. C'est pourquoi il a été préféré lors de l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) qui a débutée en 1988 sous l'égide de l'OMS.

Le nombre des cas de poliomyélite dans le monde est passé depuis 1988, de 350 000 à 74 cas notifiés en 2015, soit une baisse de plus de 99%. Cette diminution est le résultat des campagnes internationales pour l'éradication de cette maladie [41].

Aujourd'hui, il ne reste plus que 3 pays d'endémie (Afghanistan, Nigeria et Pakistan), alors qu'ils étaient plus de 125 en 1988. D'après les estimations de l'OMS, tant qu'un seul enfant

reste infecté, tous les autres, dans tous les pays, risquent une contamination par la poliomyélite.

De plus, l'échec de l'éradication dans les derniers bastions de la maladie pourrait aboutir à ce que 200 000 nouveaux cas réapparaissent chaque année au cours des 10 ans à venir [41]. C'est pourquoi, un nouveau plan (final) d'éradication totale de la poliomyélite a été présenté lors d'un sommet mondial sur la vaccination qui s'est tenu à Abou Dhabi (Émirats arabes unis) à la fin du mois d'avril 2013.

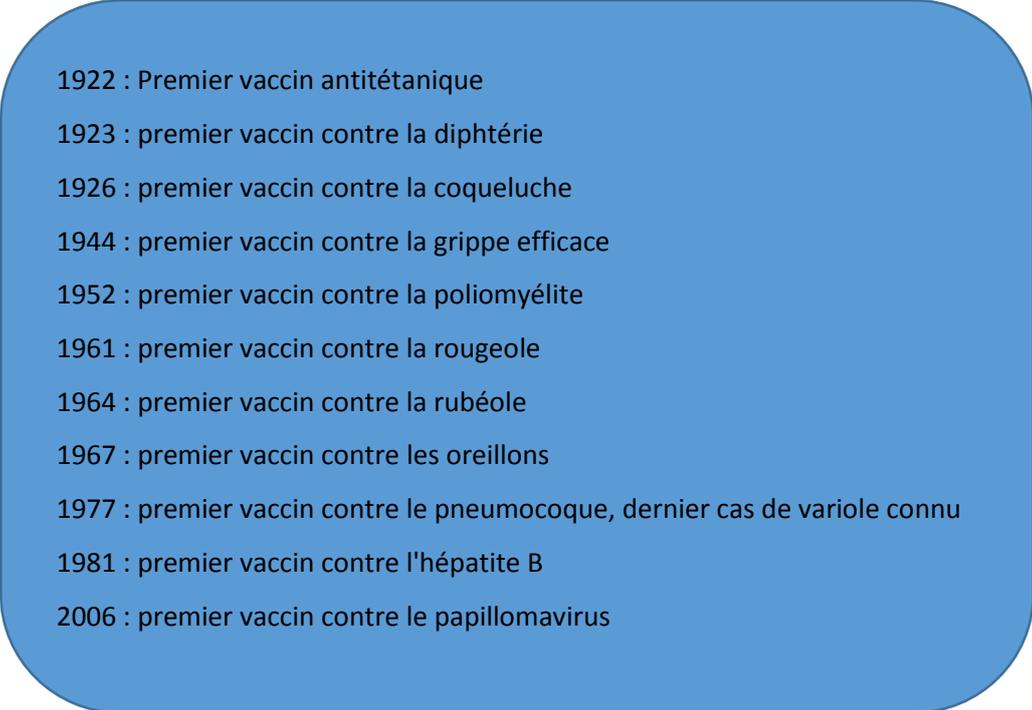
- 
- 1922 : Premier vaccin antitétanique
  - 1923 : premier vaccin contre la diphtérie
  - 1926 : premier vaccin contre la coqueluche
  - 1944 : premier vaccin contre la grippe efficace
  - 1952 : premier vaccin contre la poliomyélite
  - 1961 : premier vaccin contre la rougeole
  - 1964 : premier vaccin contre la rubéole
  - 1967 : premier vaccin contre les oreillons
  - 1977 : premier vaccin contre le pneumocoque, dernier cas de variole connu
  - 1981 : premier vaccin contre l'hépatite B
  - 2006 : premier vaccin contre le papillomavirus

Figure 4 : Historique des vaccins (non exhaustif)

## II. Principe de la vaccination

### II.1. Bases immunologiques de la vaccination

La vaccination consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé pour engendrer une réponse immunitaire capable de le protéger contre une maladie liée à cet agent infectieux.

Au sein d'une population, la vaccination permet le contrôle sinon l'élimination de certaines infections contagieuses. En effet, l'objectif de cette pratique est d'induire une immunité de population. Ainsi, les individus deviennent protégés directement (immunité active) et indirectement, l'état immunitaire de la population créant un obstacle à la circulation des agents infectieux.

Le système immunitaire reconnaît les antigènes des agents infectieux. Il s'agit de molécules qui constituent l'agent pathogène ou qui sont issues de sa production, capables d'engendrer une réaction immunitaire. Ils sont dits «immunogènes» et activent diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène. Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux : ils induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. L'objectif de la vaccination préventive est de réaliser cette immunisation avant tout contact avec l'agent pathogène ; la vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux de manière à prévenir des manifestations pathologiques.

#### II.1.1. Production d'anticorps

Les anticorps sont produits par les plasmocytes issus de l'activation des lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Certains antigènes ont la capacité d'activer directement les lymphocytes B, comme les antigènes polysidiques de pneumocoque (réaction thymo-indépendante), mais la plupart des antigènes (en particulier protéiques) induisent une réaction immunitaire plus complexe faisant intervenir les lymphocytes T auxiliaires pour produire des anticorps (réaction thymo-dépendante) [42].

Les anticorps ont la propriété de « reconnaître » des structures antigéniques le plus souvent situées à la surface de l'agent infectieux (épitopes) et de s'y fixer spécifiquement. La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons (figure 5). Certains anticorps se fixent aux structures de surface de l'agent pathogène, d'autres aux toxines sécrétées, d'autres encore interfèrent avec leur adhésion et leur pénétration dans les cellules cibles. Certains anticorps vont pouvoir activer le complément pour entraîner la lyse de bactéries. Enfin certains vont « armer » des phagocytes ou des lymphocytes et les rendre capables de détruire des cellules infectées.

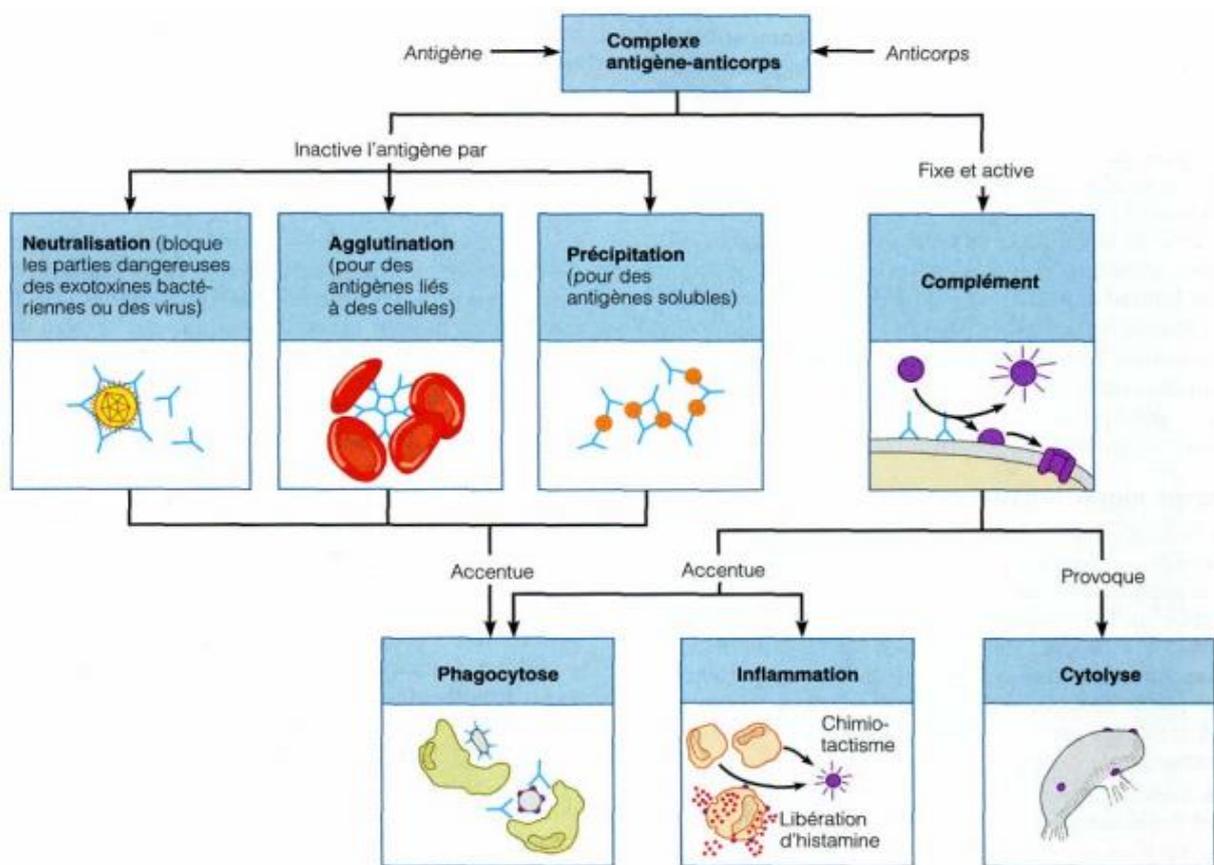


Figure 5 : Modes d'action des anticorps. [42]

### II.1.2. Réactions cellulaires

**Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)** : macrophages, cellules dendritiques, s'activent en présence de l'agent pathogène ou du vaccin. Elles captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent dans leurs phagolysosomes : certains vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité\* (CMHII). Les CPA captent également les cellules infectées ou détruites par les virus ou bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux antigènes de classe I du CMH (CMHI) [43].

**Les lymphocytes T auxiliaires CD4+** reconnaissent les peptides antigéniques associés aux molécules HLA de classe II à la surface des CPA grâce à un récepteur pour l'antigène, le récepteur des cellules T (RTC). Il s'ensuit une production (dite autocrine) par le lymphocyte CD4 auxiliaire de diverses interleukines qui vont activer les composants du système immunitaire :

La prolifération des lymphocytes T CD4 + et CD8 + cytotoxiques est stimulée par l'IL-2.

L'interféron gamma contribue notamment à l'activation des fonctions bactéricides des cellules monocytaires, macrophagiques et des fonctions antivirales des lymphocytes T CD4 + et CD8 + effecteurs. De plus, les lymphocytes T CD4 + activés vont favoriser la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et donc la production d'anticorps.

Certains de ces lymphocytes T vont persister et vont constituer la mémoire immunitaire T dépendante.

**Les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) CD8** reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH situées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Seules les cellules infectées peuvent présenter les peptides issus de l'agent infectieux sur ces molécules du CMH de classe I. Ces lymphocytes Tc sont ainsi susceptibles de détruire *in vivo* les cellules infectées par des virus ou des bactéries à développement intracellulaire. Leur réponse aux antigènes viraux et leur potentiel cytolytique sont stimulés par les Ta CD4 + (cytotoxicité T dépendante) [43].

---

\* CMH : Les molécules du CMH se trouvent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, assurant la présentation de l'antigène aux lymphocytes T pour les activer.

**Les lymphocytes B** comportent des immunoglobulines de surface capables de distinguer les antigènes infectieux (figure 6). Après internalisation par endocytose du complexe antigène-immunoglobuline, ces lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMH II. La présence de ces complexes est reconnue par certains lymphocytes T CD4 auxiliaires, qui contribuent (par l'intermédiaire d'interleukines) à la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps. Des « lymphocytes B mémoires » sont également produits. Ces derniers pourront à l'occasion d'un nouveau contact avec l'agent infectieux, produire des IgG et IgA très spécifiques et spécialisées permettant une réponse secondaire plus adaptée, plus rapide et plus efficace.

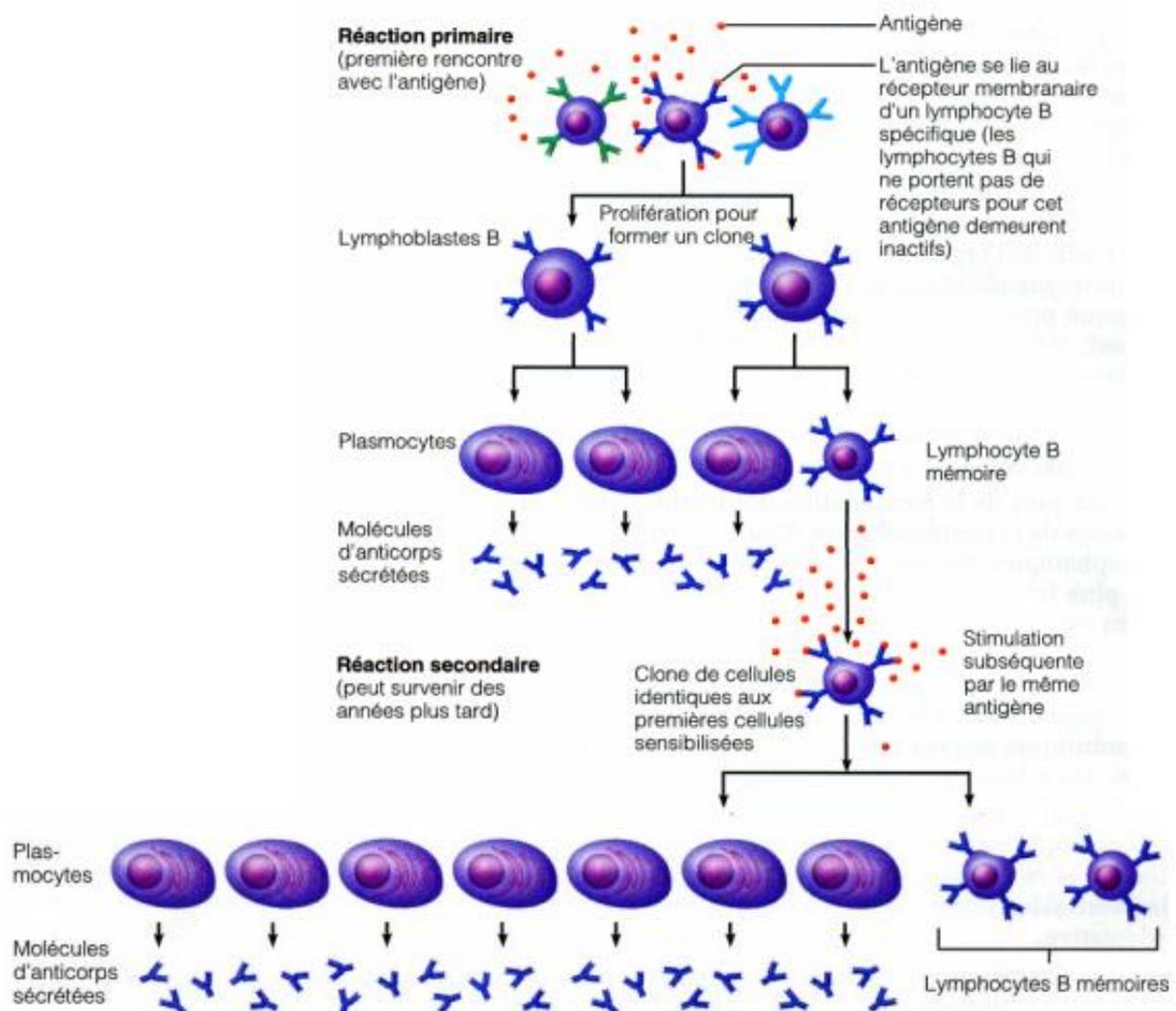


Figure 6 : Sélection clonale d'un lymphocyte B. [42]

### II.1.3. Le principe de la vaccination repose sur la mémoire immunitaire

Lors de la première inoculation d'un antigène :

- Les lymphocytes T apparaissent et se multiplient très rapidement, mais leur durée de vie est courte (quelques jours). Ils laissent la place à des cellules T mémoires dont le nombre se réduit ensuite très lentement. Elles vont circuler dans l'organisme colonisant la plupart des organes lymphoïdes et principalement le thymus.

- La réponse immunitaire humorale (lymphocyte B et anticorps) est lente et peu spécifique au début, car surtout médiée par des IgM de faible affinité. Les cellules B mémoires atteignent leur maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître lentement.

Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les cellules B mémoires sont rapidement réactivées, ainsi que les cellules T mémoires qui participent également à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps. Cela permet alors un délai de réponse plus court car les concentrations sériques en anticorps augmentent plus vite. La réponse est aussi plus efficace car les anticorps produits sont des IgG et des IgA de plus grande affinité (pour l'antigène).

La réaction cellulaire est accélérée et intensifiée. Le délai peut être suffisamment raccourci pour empêcher l'apparition de manifestations cliniques de l'infection permettant d'assurer la protection du sujet [43].

## II.2. Différents types de vaccins (tableau 1)

### II.2.1. Vaccins vivants atténués

L'agent virulent (bactérie ou virus) obtenu d'un sujet infecté est affaibli par passage sur milieu peu favorable afin d'atténuer son pouvoir pathogène.

Ces vaccins ne sont pas dépourvus de risque infectieux, notamment chez les immunodéprimés, qui peuvent devenir porteurs chroniques. De ce fait, cette catégorie de vaccins est en principe contre-indiquée pour ces personnes.

### II.2.2. Vaccins inactivés

. **Les vaccins complets** : l'agent bactérien ou viral est inactivé par différents procédés (chimiques et/ou physique), tout en préservant son immunogénicité. Ils induisent des réactions immunitaires de grande diversité dont certaines peuvent être indésirables.

Exemples : les vaccins contre la leptospirose, la rage, l'encéphalite à tiques, la poliomyélite, sont des vaccins complets inactivés.

#### . **Les fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales :**

Dans le but d'une stimulation plus précise de l'immunité, la détermination de sous-unités vaccinales permet de n'utiliser que les antigènes dominants de l'agent infectieux. Ce type de vaccins engendre moins d'effets secondaires, mais l'immunogénicité est souvent moins grande.

- **Les vaccins inactivés protéiques** activent les lymphocytes T auxiliaires et les cellules T et B mémoires. Une nouvelle injection déclenche une ascension des IgG protectrices et une activation cellulaire durable. Les anatoxines tétaniques ou diphtériques en sont le meilleur exemple.

- **Les antigènes polysidiques** induisent une réponse thymo-indépendante (ne faisant intervenir que les cellules B), moins complète et moins durable, avec un effet de rappel limité. L'efficacité de ces vaccins est très amoindrie chez les enfants de moins de 2 ans.

- **Les vaccins conjugués**, obtenus en assemblant des polysides très spécifiques à une protéine porteuse, permettent une réponse plus intense et plus durable, thymo-dépendante.

Pour le vaccin contre *Haemophilus influenzae* b par exemple, l'antigène « polyribosylribitol phosphate » (PRP) de surface a été conjugué à la toxine tétanique détoxifiée (« immunogène T universel ») afin d'obtenir une importante immunogénicité.

La conjugaison de polysaccharides capsulaires de pneumocoques et de méningocoques a permis le développement de vaccins particulièrement efficaces.

### II.2.3. Vaccins recombinants

Après avoir identifié chez l'agent infectieux le gène codant la protéine immunogène, ce dernier est inséré dans le génome d'une cellule animale, d'une levure, d'une bactérie ou d'un virus. *In vitro*, cette cellule va synthétiser des fractions antigéniques qui, après purification et extraction, constitueront la matière première des vaccins. Ce procédé est aujourd'hui utilisé pour la production des vaccins contre l'hépatite B et contre les papillomavirus. [42]

Tableau 1 : Récapitulatif des différents types de vaccins.

| Vaccins    | Vivants atténués  | Inertes  |                                    |  |                   |
|------------|---|--|------------------------------------|--|-------------------|
|            |   | Inactivés complets   | Fraction antigénique               |  | Recombinants      |
|            |   |  | Protéiques                         | Polyosidiques conjugués  |                   |
| Bactériens | BCG   | Leptospirose<br>Typhoïde   | Tétanos<br>Diphtérie<br>Coqueluche | <i>Haemophilus influenzae</i> b<br>Meningocoque<br>Pneumocoque |                   |
| Viraux     | Fièvre jaune<br>Oreillons<br>Poliomyélite<br>Rotavirus<br>Rougeole<br>Rubéole<br>Varicelle/Zona | Encéphalite à tique<br>Encéphalite japonaise<br>Hépatite A<br>Poliomyélite<br>Rage | Grippe                             |  | HPV<br>Hépatite B |

### III. Législation en France

Le vaccin est un médicament. La Directive 65/65/CEE, du 26 janvier 1965, article 1er, du Parlement Européen et du Conseil, ainsi que le code de la Santé publique (article L.5111-1), définissent ce statut de médicament comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

#### III.1. Obligations vaccinales

En Europe, plusieurs pays ne font que recommander les vaccinations, sans obligation : l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, l'Islande, le Luxembourg, la Norvège, les Pays Bas, le Royaume Uni, la Suède et la Suisse. La Belgique conserve une seule obligation, la vaccination contre la poliomyélite. En Italie, l'obligation concerne les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, et l'hépatite B.

En France, les vaccins contre la diphtérie (depuis 1938), le tétanos (depuis 1940), et la poliomyélite (depuis 1964) sont obligatoires pour la population générale. Concernant la diphtérie et le tétanos, la primo vaccination et le premier rappel (normalement réalisés à 2, 4 et à 11 mois pour le 1er rappel) sont obligatoires, les rappels ultérieurs n'étant que recommandés. Pour la vaccination contre la poliomyélite, la primo vaccination et les trois premiers rappels sont obligatoires (normalement réalisée à 2, 4, 11 mois, 6 ans et entre 11 et 13 ans pour le 3ème rappel), là aussi les rappels ultérieurs ne sont que recommandés. Concernant la vaccination par le BCG, l'obligation a été suspendue en 2007, suite à l'avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, préconisant cependant le maintien d'une recommandation forte pour les enfants les plus exposés.

Pour certaines professions en France, plusieurs vaccinations restent obligatoires :

- le BCG, pour : les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie, ainsi que les étudiants sages-femmes et les étudiants inscrits dans des écoles préparant aux professions à caractère sanitaire ou social, les personnes qui exercent une activité dans les laboratoires d'analyse de biologie médicale, les personnels des établissements pénitentiaires, le personnel soignant des établissements et des services de santé, les professionnels du secteur social, les assistantes maternelles, les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

- l'hépatite B, pour : les professions médicales et pharmaceutiques ainsi que pour les autres professions de santé.

- la typhoïde, pour : les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale, visés par l'article L.3111-4 du CSP et exposés au risque de contamination.

### III.2.Sanctions

En cas de manquement à l'obligation vaccinale en France, un dispositif de sanctions existe. Ces dernières peuvent concerner le ou les parents, ou le corps médical.

La personne qui exerce l'autorité parentale doit s'assurer que son enfant est à jour des vaccins obligatoires. En cas de manquement, elle peut être punie de 1500 € d'amende (Code de la santé publique - Article R3116-2). La personne exerçant l'autorité parentale qui refuse de faire vacciner son enfant ou entrave son exécution risque 6 mois de prison ainsi que 3750€ d'amende (CSP - Article L3116-4).

Le fait d'exercer une activité professionnelle exposant à des risques de contamination dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins sans être immunisé, peut être puni de 1500 € d'amende (CSP - Article R3116-3 ).

### III.3.Systèmes d'indemnisation d'accidents vaccinaux

D'après l'article L. 3111-9 du code de la santé publique, en cas d'accident médical lié à une vaccination obligatoire, les indemnisations incombent à l'Etat par le biais de l'Office National d'Indemnisation de Accidents Médicaux, des Affections Iatrogènes et des Infections Nosocomiales (ONIAM).

Ceci représente environ 20 dossiers par année et 700 000€, soit 2,2% des indemnités versées par l'ONIAM. Il s'agit d'une procédure amiable permettant, en cas de reconnaissance du dommage, l'indemnisation du patient sans avoir recours à une procédure de justice. Cette voie de règlement du litige est une étape nécessaire avant une action judiciaire. Les décisions rendues par cette instance le sont au nom de la solidarité nationale, l'éventuelle indemnisation accordée n'est en rien la reconnaissance d'un lien de causalité entre vaccination et pathologie. L'ONIAM intervient également dans l'indemnisation des accidents médicaux, survenus suite à une vaccination recommandée, par l'intermédiaire de Commissions Régionales de Conciliation et d'Indemnisation (CRCI). Les réparations de ces dommages étaient auparavant sous la responsabilité du ministère de la Santé, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a transféré à l'ONIAM cette mission.

#### III.4. Prise en charge des vaccins

Le tableau 2 présente la liste des vaccins pris en charge par l'Assurance Maladie, qui est fixée par arrêté ministériel.

Tableau 2 : Liste des vaccins pris en charge par l'Assurance maladie en France. [44]

| Vaccins pris en charge par l'Assurance Maladie   |   |  |
|--|---|--|
| Vaccins obligatoires   | Vaccins recommandés pour tous   | Vaccins recommandés dans certaines situations  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diphtérie</li> <li>- Tétanos</li> <li>- Poliomyélite</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coqueluche</li> <li>- Hépatite B</li> <li>- Infections à Haemophilus influenza B</li> <li>- Infections invasives à méningocoque C</li> <li>- Infections à pneumocoque</li> <li>- Oreillons</li> <li>- Rougeole</li> <li>- Rubéole</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grippe saisonnière</li> <li>- Hépatite A</li> <li>- Infection à papillomavirus humains (HPV)</li> <li>- Tuberculose</li> <li>- Varicelle</li> </ul> |

Ils sont remboursés, sur prescription médicale, à 65 %. Cependant, certains vaccins peuvent être pris en charge à 100% :

- Le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) est pris en charge à 100 % pour les enfants et les jeunes de 12 mois à 17 ans révolus.

- Le vaccin contre la grippe saisonnière est pris en charge à 100 % pour les populations à risque pour lesquelles la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée (personnes âgées de 65 ans et plus, personnes atteintes de certaines affections de longue durée, etc.) et qui reçoivent chaque année une invitation de l'Assurance Maladie.

Dans les autres cas, le vaccin contre la grippe saisonnière n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

Certains vaccins sont pris en charge uniquement pour les personnes à risque (vaccin contre l'hépatite A par exemple) [44].

### III.5. Calendrier vaccinal

Le calendrier vaccinal, élaboré par le ministère chargé de la santé après avis du Haut Conseil de la Santé Publique, fixe chaque année les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, émet les recommandations vaccinales «générales» et des recommandations vaccinales «particulières» propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles. (Annexe 5) [44]

#### IV. Vaccination et santé publique

Selon l'OMS, la vaccination sauve la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde (OMS 2005). De nombreuses campagnes internationales ont été couronnées de succès : éradication de la variole, initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (depuis 1988, baisse de 99 % des cas dans les 15 premières années), coordination des campagnes nationales contre la rougeole (baisse de 40 % des cas à l'échelle planétaire entre 1999 et 2003). La couverture mondiale par le DTC3 (trois doses du vaccin associé antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux) était de 20 % en 1980 et a atteint 80 % dans les années 2000 [45].

Les bénéfices de la vaccination sont individuels, mais ils s'évaluent aussi en termes de santé publique. Ainsi, la vaccination à l'échelle d'une population a pour effet de diminuer l'incidence des maladies concernées, les traitements toujours coûteux, l'hospitalisation, les handicaps résultant de certaines pathologies, les incapacités et la perte de productivité, la souffrance et les effets à long terme en perte d'années de vie. En tant que stratégie préventive, la vaccination a un effet socio-économique positif. Dans les pays en développement, l'absence de stratégie vaccinale aggrave les coûts de dépense de santé des budgets publics, ainsi que ceux des budgets des foyers qui ne bénéficient pas de protection sociale efficace [45].

## **PARTIE 2** : Revue de la littérature, étude des controverses sur la sécurité des vaccins

## I. Mouvements anti-vaccins et exemples de controverses médiatisées

C'est en 1954, que naît la première ligue contre la vaccination en France. Elle regroupe alors l'association de médecins Libre Santé (dont les membres produisaient des certificats de contre-indication permettant d'échapper à l'obligation vaccinale comme prévu par le décret du 28 février 1952), et l'association de défense des parents de victimes des vaccinations et des membres du mouvement Vie Claire. Les arguments étaient les mêmes que ceux utilisés au XIX<sup>ème</sup> siècle en Angleterre, à savoir les accidents vaccinaux et l'affaiblissement des défenses immunitaires du à la multiplicité des vaccins.

En mai 1955 aux Etats Unis, suite à l'inactivation incomplète du virus dans la préparation vaccinale, le programme de vaccination contre la poliomyélite était arrêté un mois après la découverte de cas de poliomyélite dus au vaccin. Cet incident incita les politiques français à la prudence, les conduisant à introduire dans le texte de loi la notion de contre-indication médicale à la vaccination. Cette vaccination était néanmoins rendue obligatoire en 1964.

Dans les années 1970, la Ligue Nationale française pour la Liberté des Vaccinations poursuivait son action en dénonçant la vaccination obligatoire contre des maladies disparues comme la variole, la diphtérie ou la poliomyélite. Son argumentaire s'appuyait sur la libéralisation de l'immunisation dans d'autres pays (Angleterre, Canada, Etats Unis, Allemagne etc.). Elle mettait aussi en avant l'aspect capitaliste de la vaccination contre ces pathologies, dénonçant la connivence entre politiques et laboratoires pharmaceutiques.

En 1974 en Angleterre, une série de cas d'enfants présentant des troubles mentaux ou étant décédés subitement était publiée comme étant associés au vaccin contre la coqueluche. Suite à ces événements, un groupe de parents de victimes fut créé : « Association of Parents of Vaccine Damaged-Children ». La couverture vaccinale chutait alors outre-manche de 77% en 1974 à 33% en 1977 [46], et le pays connut une ré-émergence épidémique de coqueluche touchant un grand nombre d'enfants.

Les « anti-vaccins » se mobilisaient alors pour l'adoption d'un programme d'indemnisation des victimes. Les procès débutaient en 1986 et l'ensemble des parents était débouté faute de

preuves. Cependant la polémique était reprise aux Etats-Unis où un programme d'indemnisation des victimes était adopté en 1986.

En France, à partir des années 1980 les nouveaux vaccins introduits sur le marché n'étaient plus obligatoires, mais seulement recommandés. C'est en 1984 que la vaccination obligatoire contre la variole fut définitivement abrogée.

La controverse la plus importante en France débuta en 1994. Les autorités sanitaires lançaient alors une campagne de vaccination contre l'hépatite B, avec un rapide succès. Cependant, des cas d'atteintes neurologiques graves, présentés comme dus au vaccin furent signalés et plusieurs associations firent part de leur défiance envers le vaccin. L'importante médiatisation de ces cas et les nombreuses polémiques engendrées ont conduit le gouvernement de cette époque à suspendre, le 1er octobre 1998, la campagne de vaccination en milieu scolaire, malgré l'absence de preuves scientifiques concernant un lien entre vaccination et effets indésirables graves.

Une autre controverse récurrente concerne l'utilisation des sels d'aluminium comme adjuvants. Celle-ci est particulièrement importante en France depuis l'introduction des vaccins contre le méningocoque C et contre les infections à HPV. Cependant ces sels sont présents dans la plupart des vaccins (DTP, pneumocoque etc.). Ils sont accusés d'être responsables de maladies auto-immunes, musculaires et de syndromes neurologiques.

Cette polémique est réapparue en 1998 après la description d'une lésion au niveau du site d'injection intramusculaire du vaccin anti-hépatite B, avec des inclusions de cristaux d'aluminium dans des macrophages (la myofasciite à macrophage) [47]. Dans leur publication, les auteurs ont remis en cause la sécurité des vaccins contenant un adjuvant aluminique. En effet, ils ont imputé à l'aluminium un rôle dans la déclaration d'atteintes auto-immune neurologiques.

En 2010, lors de la campagne massive de vaccination contre la grippe H1N1, une nouvelle controverse vaccinale autour des adjuvants vit le jour, du fait de la présence de thiomersal (éthylmercure). Ce conservateur permet de prévenir la contamination et de stabiliser le vaccin qui n'était alors disponible qu'en conditionnement multidoses. Cette substance était accusée d'être responsable de déficits neuropsychologiques et d'affections rénales depuis la fin des années 1990 aux Etats Unis. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait infirmé ce risque lors d'une réunion spéciale en août 2000 puis dans ses relevés épidémiologiques hebdomadaires en 2002, 2003 et 2005. Les différentes études sur le sujet n'ont pas confirmé l'existence d'une association causale entre l'exposition précoce à cette substance et des problèmes neuropsychologiques ultérieurs, notamment l'autisme [48]. Ces résultats ont donc conduit les différentes sociétés savantes internationales à ne pas modifier la politique vaccinale en cas de pandémie et à maintenir le recours aux flacons multidoses contenant du thiomersal.

Dans les années 2000, les vaccins contre le méningocoque du groupe C, le rotavirus, le virus du zona, et contre les papillomavirus humains ont été mis sur le marché français. Les vaccins anti-HPV sont les derniers qui bénéficient d'une recommandation dans la population générale en France, ainsi que dans de nombreux pays européens.

La suite de ce travail s'articule autour des trois controverses les plus importantes, en termes de fréquence et d'impact sur les comportements : les adjuvants aluminiques, la vaccination contre l'hépatite B et la vaccination contre les HPV.

## II. Méthodologie de recherche bibliographique

La méthodologie utilisée pour l'inclusion des articles a été la même, que ce soit pour le travail sur la polémique autour des adjuvants vaccinaux aluminiques, sur le vaccin contre l'hépatite B ou encore sur le vaccin contre les papillomavirus.

Par exemple, pour la partie sur le vaccin anti-VHB, les publications qui ont été sélectionnées sont celles qui sont le plus souvent citées dans les argumentaires concernant une association ou non entre vaccin contre le VHB et atteinte démyélinisante. Ces articles sont parmi les plus fréquemment retrouvés dans les discours relatifs à cette controverse. De plus les facteurs d'impact des revues dans lesquels ils sont publiés ont été pris en compte pour leur inclusion dans ce travail. Bien que cet indicateur soit discuté et discutable, il reste néanmoins un bon moyen de connaître le degré de diffusion d'une publication. Cela est utile dans ce travail car l'analyse porte préférentiellement sur les données les plus largement diffusées, pouvant intervenir dans les controverses et polémiques, au sein du grand public.

Les recherches ont été réalisées sur les bases de données PubMed, Web of Knowledge et Google Scholar. Les mots clés et combinaisons suivants ont été utilisés :

- Aluminum

AND (« vaccine » OR « vaccination ») AND (« adjuvant ») AND (« side effect » OR « safety » OR « adverse event » OR « risk »)

- Hepatitis B

AND (« vaccine » OR « vaccination » OR « immunization ») AND (« autoimmunity » OR « autoimmune disease » OR « multiple sclerosis » OR « demyelination » OR « risk » OR « safety » OR « adverse event » OR « side effect »)

- Human papillomavirus

AND (« vaccine » OR « vaccination » OR « immunization ») AND (« autoimmunity » OR « autoimmune disease » OR « multiple sclerosis » OR « demyelination » OR « risk » OR « safety » OR « adverse event » OR « side effect »).

### III. Controverse : Les adjuvants

La fonction des adjuvants est de permettre une réponse immunitaire plus forte de l'organisme contre l'antigène contenu dans le vaccin. Ils sont utilisés pour augmenter la durée de la protection du vaccin et pour garantir une réponse immunitaire efficace face à la maladie infectieuse, même si l'antigène vaccinal a perdu son potentiel immunogène. De plus, ils permettent une utilisation minimale d'antigène au sein du vaccin injecté au patient, pour une réponse optimale.

Le choix d'adjuvants fait l'objet d'études de développement strictes et contrôlées, en vue de garantir leur efficacité et leur bonne tolérance.

Malgré cela, les instances de santé luttant pour la promotion de la vaccination doivent faire face à de nombreuses polémiques concernant la sécurité d'utilisation des vaccins. Parmi elles, beaucoup s'intéressent plus précisément à la sécurité des adjuvants vaccinaux. Indéniablement, l'aluminium est le plus controversé des adjuvants.

#### III.1. Les sels d'aluminium

Les sels d'aluminium sont utilisés en vaccination depuis près de 90 ans. Leur effet immunostimulateur a été décrit pour la première fois en 1926 [49]. Leur grande efficacité pour permettre la maturation des cellules immunitaires prenant en charge les antigènes vaccinaux, en particulier pour induire des réponses lymphocytaires de type Th2 et leur bonne tolérance en font des adjuvants importants dans l'arsenal de la prophylaxie vaccinale.

Leur mécanisme d'action repose sur leur effet de dépôt au site d'injection. L'antigène vaccinal est relargué progressivement (80 % des antigènes protéiques sont libérés dans les heures suivant l'injection). De plus, les sels d'aluminium induisent la différenciation des monocytes en cellules dendritiques et favorisent la réponse immunitaire Th2 et la production de d'anticorps [50].

Parmi les 56 vaccins autorisés en France, 30 contiennent des adjuvants, dont 99 % sont des sels d'aluminium, soit environ 10 millions de doses par an, il s'agit principalement des vaccins multivalents réservés aux enfants et des vaccins contre le pneumocoque. Les 26 autres vaccins sur le marché français ne contiennent pas d'adjuvants (13 millions de doses par an), ce sont

pour la majorité des vaccins contre la grippe, et de vaccins contre les virus atténués rougeole-oreillons-rubéole [51].

Différents types d'adjuvants aluminiques peuvent être distingués (tableau 3).

Tableau 3 : Différents sels d'aluminium utilisés comme adjuvants en France. [52]

| <b>Dénomination</b>  | <b>Formule chimique</b> |
|--|-------------------------|
| oxyde d'aluminium,<br>alumine  | $Al_2O_3$               |
| hydroxyde d'aluminium,<br>oxyde d'aluminium hydraté,<br>alumine hydratée | $Al(OH)_3$              |
| oxyhydroxyde d'aluminium   | $AlO(OH)$               |
| phosphate d'aluminium  | $AlPO_4$                |
| sulfate d'hydroxyphosphate<br>d'aluminium                                | $AlH_2O_8PS$            |

Ils forment des nanoparticules qui sont la plupart du temps formulées en gels, sur lesquels les antigènes sont adsorbés. La quantité exacte d'aluminium contenue dans un vaccin peut être connue, notamment par dosage par spectrométrie atomique d'absorption.

De nombreuses controverses sur les adjuvants aluminiques sont rencontrées. Ces polémiques concernent principalement de potentiels effets secondaires graves [53].

La majorité des critiques et hypothèses à propos des adjuvants aluminiques portent sur deux questions. Premièrement : la tolérance de l'aluminium, suspecté d'avoir un rôle dans la myofasciite à macrophages et dans d'autres syndromes neurologiques. Deuxièmement : l'hypothèse de l'implication des adjuvants dans des maladies auto-immunes.

## III.2. Tolérance de l'Aluminium

### III.2.1. Effets immuno-allergiques locaux

Au point d'injection du vaccin, les granulomes (ou pseudo-abscesses) sont connus. Plus fréquents lors d'injections sous-cutanées qu'intramusculaires, ces nodules sont de tailles variables et peuvent persister jusqu'à plusieurs années [54]. Il existe aussi des réactions plus importantes et étendues, dites pseudo-phlegmoneuses, qui sont bénignes. L'aluminium serait responsable d'une production d'IgE à l'origine de ces manifestations locales bénignes [55].

### III.2.2. Myofasciite à macrophages

En 1998, des chercheurs français (dont le professeur Gherardi) ont décrit une atteinte qu'ils ont imputée à l'aluminium vaccinal. Cette lésion histologique musculaire est la myofasciite à macrophages (MFM) [56]. Elle se caractérise par une infiltration tissulaire locale de cellules appartenant à la lignée macrophagique et porteuses d'inclusions cristallines osmiophiles d'aluminium. Une biopsie du muscle deltoïde permet de la mettre en évidence.

Après phagocytose des cristaux d'hydroxyde d'aluminium, les macrophages peuvent persister sur le site de vaccination pendant plusieurs mois, voire plusieurs années [57, 58].

Cette lésion inflammatoire localisée au point d'injection serait, à cause du vaccin, associée à un syndrome comportant des douleurs musculaires et une fatigue chronique (tableau proche du syndrome de fatigue chronique) [56].

Aujourd'hui, cette « signature vaccinale » appelée MFM a été démontrée comme imputable à l'adjuvant aluminique. Cependant, il faut distinguer cette lésion histologique au point d'injection et le syndrome clinique décrit. Car si la lésion locale est probablement liée à l'aluminium, le lien avec le déclenchement du syndrome n'est pas établi.

Plusieurs publications ont été réalisées dans le but d'étudier cette relation. Par exemple, une étude conduite avec l'AFSSAPS, en 2004, a conclu à l'absence de relation entre ces signes cliniques et la lésion histologique [59]. Une autre étude, du CHU de Bordeaux [60], cas-témoin, a comparé 26 adultes présentant un syndrome de myofasciite à macrophage (MFM) avec des 96 adultes (témoins) sans syndrome de MFM. Les cas, comme les témoins ont subi une biopsie musculaire. L'étude n'a pas permis de conclure à une association entre la vaccination avec

adjuvant aluminique, la lésion histologique de la MFM et l'existence d'un syndrome plus général.

Les autorités sanitaires et scientifiques ne sont pas parvenues à établir formellement une relation éventuelle entre la myofasciite à macrophages (lésion histologique due à l'aluminium) et un syndrome plus général proche de la fibromyalgie qui pourrait être dû aux vaccins contenant de l'aluminium [51].

### III.2.3. Toxicité neurologique

L'hypothèse d'une toxicité neurologique des adjuvants aluminiques a été avancée dans plusieurs études [61] [62].

La distribution de l'aluminium dans l'organisme a été étudiée grâce à l'expérimentation animale [63, 64, 65]. Suite à son injection intramusculaire, l'hydroxyde d'aluminium se dissout très lentement dans le tissu interstitiel alors que le phosphate d'aluminium se dissout beaucoup plus rapidement. Le tissu interstitiel contient trois acides organiques physiologiques possédant un groupe acide alpha-hydroxy carboxylique (acides citrique, lactique et malique) capables de chélater l'aluminium [63].

Les doses d'aluminium sont si faibles, qu'il est impossible de détecter les quantités d'aluminium pouvant persister dans l'organisme par des dosages traditionnels. Pour connaître les variations de concentrations sanguines, urinaires ou tissulaires d'aluminium suite à une injection de vaccin, il faut utiliser des isotopes radioactifs. Ce qui a pu être mis en place chez l'animal, pour en extrapoler les résultats à l'Homme.

En 1997 est publiée l'expérimentation animale de Flarend *et al.* [63]. La FDA a fixé à moins de 0,85 mg par dose la quantité maximale d'aluminium autorisée pour les adjuvants vaccinaux. Ce sont donc des doses de 0,85 mg d'hydroxyde et de phosphate marqués à l'aluminium 26, qui ont été injectées à des lapins. Les mesures de la concentration d'Al<sup>26</sup> dans les organes montre que c'est dans le cerveau qu'elle est la plus faible. Après avoir obtenu les données sur la cinétique des adjuvants chez le lapin, les chercheurs ont extrapolé leurs résultats à l'homme. Ils en ont conclu que la dose d'aluminium apportée par les vaccins n'a pas d'impact significatif sur le risque d'exposition à l'aluminium en général, en comparaison des autres sources quotidiennes, ce qui explique la sécurité des adjuvants aluminiques.

En 2002 des chercheurs, Keith *et al.*, ont évalué la cinétique de l'aluminium chez le nourrisson de 0 à 12 mois. Ils ont montré que le taux d'aluminium post-vaccinal est beaucoup plus bas que la dose toxique minimale [64]. En 2011 une autre étude, de Mitkus *et al.* sur la cinétique de l'aluminium chez le nourrisson a conduit aux mêmes conclusions [65].

Malgré les limites des travaux chez l'animal comme le mentionnent les auteurs, les vaccins du calendrier vaccinal injectés aux nourrissons exposent à un risque très inférieur à la dose minimale de sécurité établie pour l'alimentation des nourrissons.

### III.3. Maladies auto-immunes

En 2011, les chercheurs Shoenfeld et Agmon-Levin ont inventé le terme « ASIA : Autoimmune Inflammatory/syndrome Induced by Adjuvants », correspondant à un syndrome inflammatoire auto-immun qui serait induit par les adjuvants vaccinaux [66]. Ce terme regroupe plusieurs syndromes, comme celui de la guerre du golfe, le syndrome de la myofasciite à macrophages et d'autres, qui présentent des symptômes similaires comme une fatigue chronique, myalgies, arthralgies et manifestations neurologiques [67].

D'après un communiqué de l'Académie de médecine de 2012, aucune preuve scientifique n'a été apportée sur l'existence de liens entre ces syndromes et l'utilisation d'adjuvants vaccinaux. Il conviendrait d'ailleurs de ne pas les rassembler sous un même terme tant leur mode d'action est différent. Chaque syndrome décrit devrait être étudié séparément, pour en connaître la pathogénie et l'étiologie exactes [50].

La publication de Tom Jefferson *et al* de 2004 est une revue de la littérature qui compare les effets secondaires chez des enfants ayant reçu des vaccins DTP avec ou sans aluminium. Cette analyse inclut 8 études [68]. D'après les résultats, l'utilisation des vaccins contenant de l'aluminium est associée à une augmentation des effets secondaires locaux (légers à modérés et transitoires), par rapport aux vaccins sans aluminium. Aucune augmentation de la fréquence d'évènements graves à court ou long terme n'a été observée avec les adjuvants aluminiques. Malgré la faible quantité de preuves apportées ainsi que leur faible qualité (les articles ont fourni peu d'information sur la façon de définir les effets secondaires), les conclusions de cet article semblent raisonnables et sont en accord avec la position des instances de santé.

### III.4. Conclusion

La bonne tolérance des adjuvants aluminiques est principalement basée sur l'ancienneté de leur utilisation (1926) [49, 50, 68].

La vaccination représente une source très faible d'aluminium. En effet, les injections représentent une dose qui reste très largement inférieure au seuil maximum toléré défini par l'OMS (0,85 mg d'aluminium par dose de vaccin) [63,65,69].

Concernant la myofasciite à macrophages découverte en 1998 par le Dr Gherardi et son équipe [56], les études montrent qu'il est question d'une cicatrice vaccinale histologique due à l'aluminium contenu dans le vaccin et visible à la biopsie. Les symptômes décrits (fatigue chronique, myalgies, arthralgies...) ne sont pas spécifiques et sont retrouvés dans beaucoup d'autres pathologies. Aucune étude n'a permis de conclure à une relation entre la lésion histologique de MFM et ce type de syndrome [51, 68].

Les données actuelles ne permettent pas non plus d'établir un lien entre le déclenchement de maladies auto-immunes et l'exposition à l'aluminium vaccinal. Les fréquences d'apparition de telles maladies ne sont pas différentes pour des populations vaccinées et des non vaccinées [68].

Les données de la littérature sont rassurantes quant à l'utilisation des adjuvants aluminiques. Leur ancienneté d'utilisation et l'absence de preuve scientifique apportée aux controverses les concernant sont des arguments importants pour continuer de les utiliser.

Mobilisée depuis toujours sur la prévention des maladies infectieuses et sur la sécurité des patients, l'Académie nationale de Pharmacie réaffirme avec force que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de l'utilisation des adjuvants aluminiques et insiste sur l'apport majeur de la vaccination dans le domaine de la santé publique [71].

## IV. Controverse : Vaccins contre l'hépatite B

La controverse concernant le vaccin contre l'hépatite B et le risque de survenue de sclérose en plaque (SEP) est probablement en France, la plus connue des polémiques autour de la vaccination. [72]

### IV.1. L'hépatite B

#### IV.1.1. Rappels sur l'hépatite B

##### IV.1.1.1. Epidémiologie

En France, l'hépatite B est une maladie à déclaration obligatoire et sa prévalence est d'environ 1%. Dans le monde, deux milliards de personnes ont été ou sont infectées par le virus de l'hépatite B. Les réseaux de surveillance estiment entre 240 et 350 millions le nombre de personnes souffrant d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B [73]. Plus de 780 000 décès par an sont imputés à ce virus.

##### IV.1.1.2. Transmission

Le virus de l'hépatite B étant présent dans tous les fluides corporels (sécrétions génitales, salive, lait maternel ...), il est transmis par voie sanguine, par voie sexuelle, par voie materno-fœtale ou encore par voie salivaire [74].

#### IV.1.1.3. Clinique

L'incubation de l'hépatite B peut être d' 1 à 3 mois. La symptomatologie est en partie due à la réponse immunitaire antivirale responsable de l'élimination des hépatocytes infectés.

Plusieurs types d'atteintes peuvent être distingués [75]:

- L'**hépatite aiguë** peut entraîner un ictère cutanéomuqueux dû à l'hyperbilirubinémie, un prurit généralisé dû à la cholestase, une décoloration des selles et une coloration foncée des urines, et s'accompagne souvent d'asthénie et d'anorexie. Dans 90 à 95% des cas, elle évolue vers une guérison spontanée sans séquelle avec une immunité post-infectieuse protectrice.
- L'**hépatite fulminante** (rare : 1 à 2%) entraîne une insuffisance hépatocellulaire rapide qui peut s'accompagner d'une baisse du taux de prothrombine (< 45%) et de signes neurologiques.
- Dans 5% des cas chez l'adulte et dans 90% des cas chez le nouveau-né, la contamination par le virus de l'hépatite B peut être responsable d'**hépatite chronique**, définie comme la persistance de l'antigène de surface HBs pendant plus de 6 mois ainsi que l'élévation des transaminases. Le principal risque est l'évolution vers une fibrose, puis une cirrhose en 15-20 ans (dans 20% des cas) et vers un hépatocarcinome (3 à 5% des cas de cirrhose par an).

#### IV.1.1.4. Traitement

Pour les formes aiguës, il n'y a pas de traitement spécifique, seulement une éviction des aliments et médicaments hépatotoxiques (alcool ...).

Pour les formes chroniques actives, les objectifs thérapeutiques sont d'obtenir un ADN viral sérique indétectable, une normalisation des enzymes hépatiques, une séroconversion HBe. La guérison (séroconversion HBs) sous traitement est très rare.

Après évaluation du bilan hépatique, du degré de fibrose et de nécrose hépatocytaire (degré de l'infiltration inflammatoire), plusieurs traitements sont possibles :

- Les interférons  $\alpha$ , ont une action antivirale, immunomodulatrice et anti-proliférative :
- INF  $\alpha$  pégylé 2a ou 2b (Pégasys<sup>®</sup>, Viraféron-peg<sup>®</sup>)
- INF 2a ou 2b (Roféron<sup>®</sup>, Introna<sup>®</sup>)
- Des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont aussi utilisés :
- La lamivudine (Zéffix<sup>®</sup>) présente un effet virostatique suspendant la réplication virale, qui reprend dans 80% à l'arrêt du traitement.
- Emtricitabine (Emtriva<sup>®</sup>), entécavir (Baraclude<sup>®</sup>)...
- Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse :
- L'adéfovir per os (Hepséra<sup>®</sup>) inhibe la réplication virale.
- Ténofovir (Viread<sup>®</sup>)

Pour les Hépatites fulminantes, les cirrhoses décompensées sévères ou encore en cas d'hépatocarcinome, le recours à une transplantation hépatique en urgence est nécessaire.

## IV.1.2. Prophylaxie : Le vaccin contre l'hépatite B

### IV.1.2.1. Le principe vaccinant

Il s'agit d'AgHBs recombinant (Genhevac B<sup>®</sup>, Engerix B<sup>®</sup>, HB Vax DNA<sup>®</sup>). L'AgHBs, antigène de surface du virus est produit par génie génétique dans des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) puis adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (figure 7).

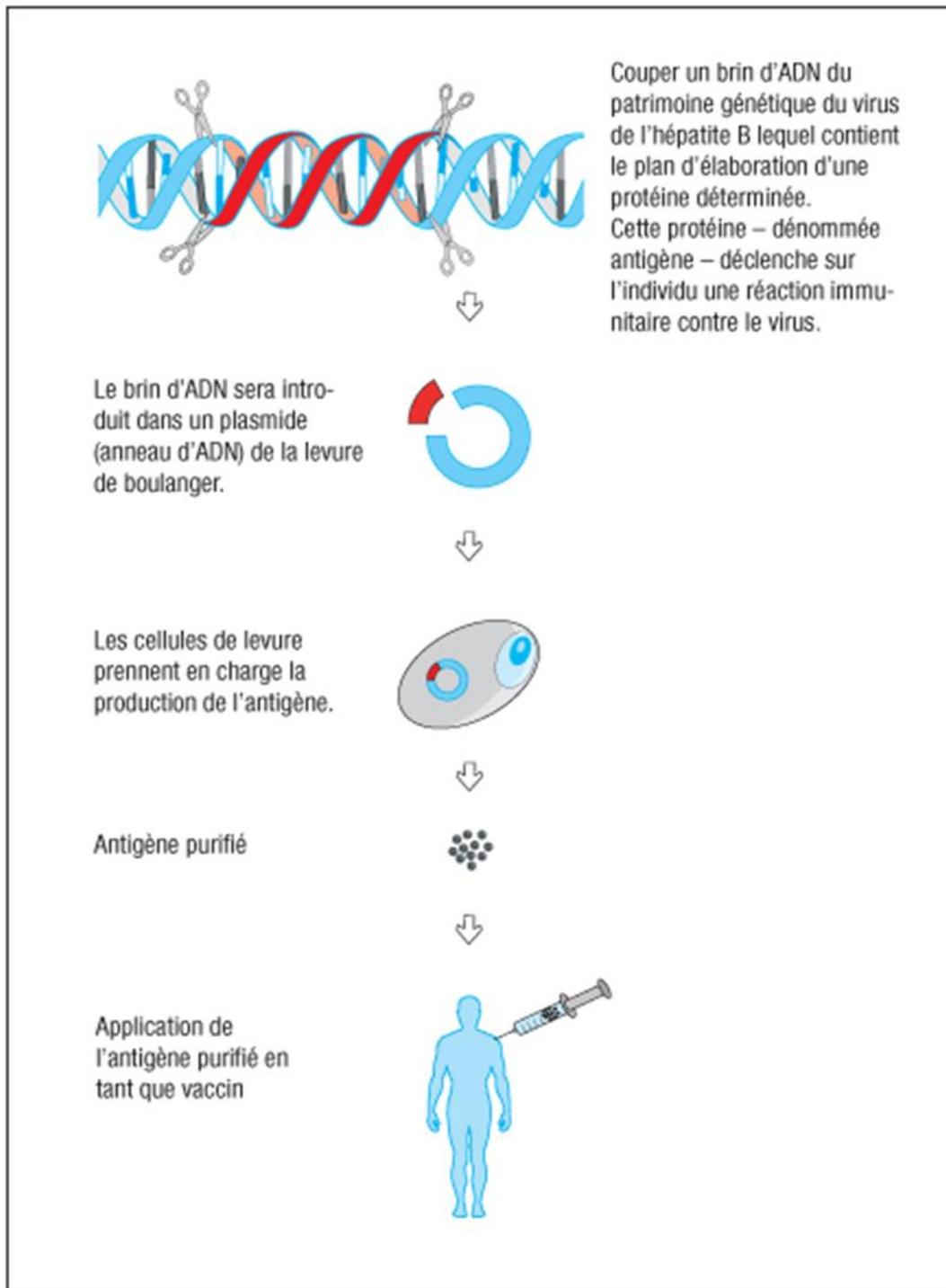


Figure 7 : Production du vaccin anti hépatite B par génie génétique. [76]

#### IV.1.2.2. Recommandations vaccinales

Le vaccin contre l'hépatite B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite B causée par tous les sous-types connus chez les sujets de tout âge considérés à risque d'exposition au virus. (Annexe 6)

Il est recommandé pour la population générale, obligatoire pour les professionnels de santé (avec contrôles sérologiques des Ac anti-HBs), pour les sujets à risque comme les hémodialysés, les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, les sujets vivants en institution, l'entourage de porteurs chroniques, les voyageurs en zone d'endémie.

Les modalités vaccinales reposent sur le schéma suivant : une injection à 0-1-6 mois en IM ou 0-1-2-12 mois si une immunité rapide est nécessaire.

Depuis 1982, plus d'un milliard de doses de vaccin contre l'hépatite B ont été administrées dans le monde, prouvant ainsi son efficacité et son innocuité. Alors que 8 à 15% des enfants de plusieurs pays devenaient porteurs chroniques, la vaccination a fait passer ce taux à moins de 1% parmi les enfants vaccinés.

En 2014, 184 États Membres vaccinaient les nourrissons contre l'hépatite B dans le cadre de leurs calendriers vaccinaux et 82% des enfants recevaient le vaccin [73].

## IV.2. Maladie démyélinisante : la SEP

### IV.2.1. Physiopathologie

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune inflammatoire chronique. Elle se caractérise par la destruction des gaines de myéline entourant les neurones, ainsi que par l'atteinte des axones dans les formes évoluées ou progressives, causée par des processus auto-immuns (figure 8).

Ce type de maladie conduit à une altération de la transmission de l'influx nerveux et par conséquent à des signes cliniques, comme par exemple des troubles moteurs (figure 8).

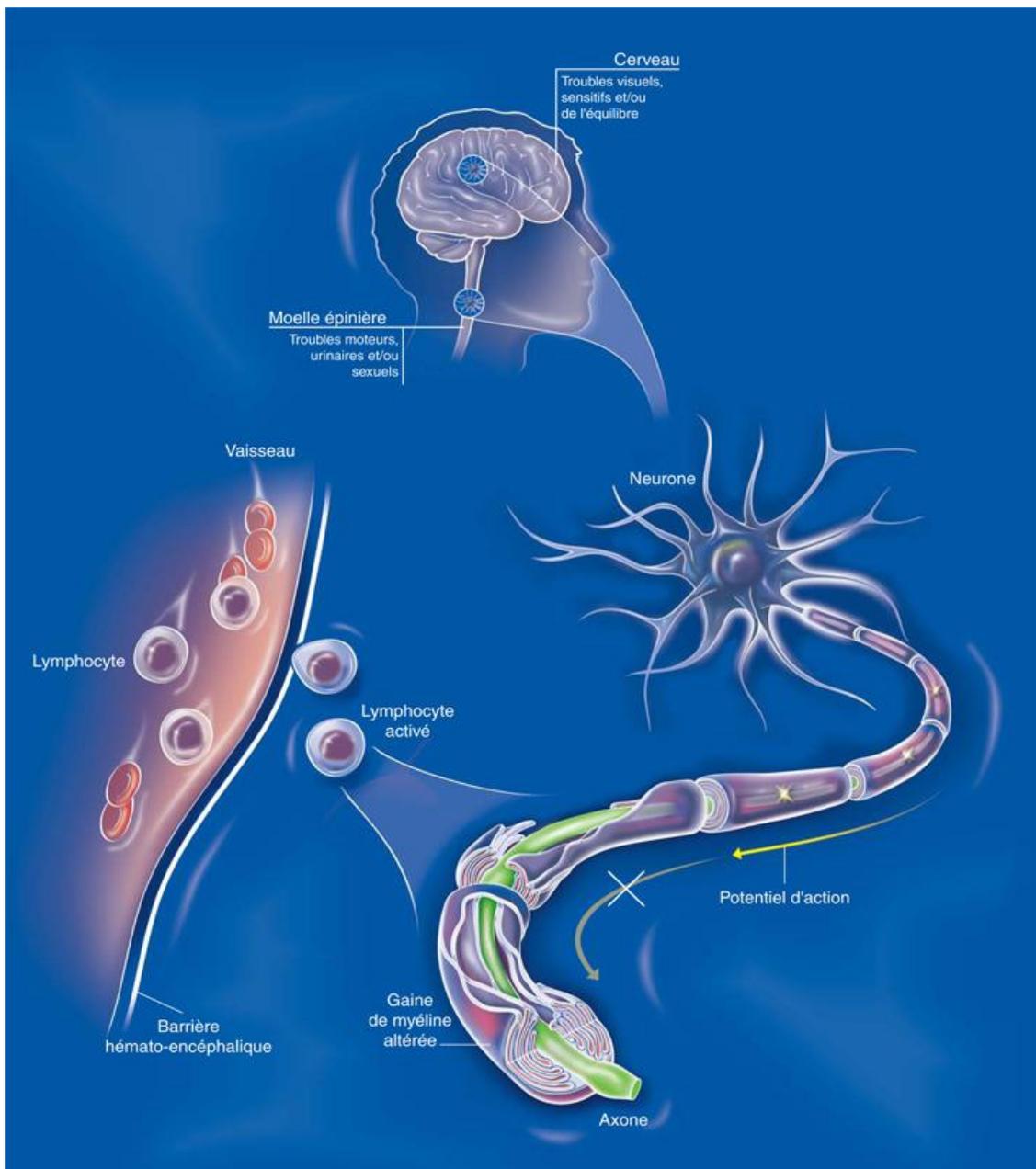


Figure 8 : Attaquées par les lymphocytes, les gaines de myéline sont altérées, ce qui perturbe la circulation de l'information. [77]

#### IV.2.2. Epidémiologie

Cette maladie touche entre 2 et 2,5 millions de personnes dans le monde [78]. La prévalence est entre 70 et 80 000 patients en France. Cette maladie atteint les deux sexes, avec une prépondérance féminine (2/1) et touche surtout les populations caucasiennes. L'haplotype HLA DR2/1501 est fréquemment retrouvé chez les personnes souffrant de SEP [79]. Elle débute chez l'adulte jeune, les premiers symptômes apparaissent 7 fois sur 10 entre 20 et 40 ans.

#### IV.2.3. Etiologie

L'étiologie exacte est encore inconnue. Des facteurs environnementaux seraient susceptibles d'augmenter le risque, comme une infection virale (EBV...) ou le tabagisme.

#### IV.2.4. Clinique

Cliniquement, la phase de début est caractérisée par des manifestations le plus souvent monosymptomatiques (60 %). Ces symptômes peuvent être des troubles moteurs ou sensitifs (parésies et paresthésies), des troubles sphinctériens, cognitifs, parfois une atteinte des nerfs crâniens, etc... Dans un tiers des cas une névrite optique rétrobulbaire révèle la maladie. [79] Ensuite la maladie peut évoluer vers une phase d'état :

- Dans 15 % des cas, elle est dite primaire progressive (SEP-PP) car elle est progressive d'emblée. Elle se caractérise par une aggravation progressive de la maladie sans aucune poussée évidente (figure 9).

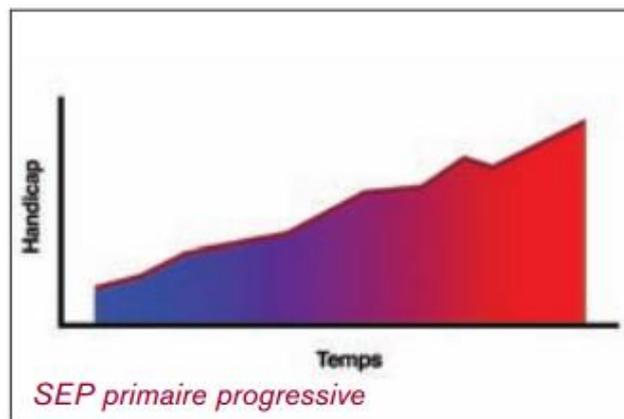


Figure 9 : Evolution du handicap en fonction du temps dans la SEP-PP. [80]

- Dans environ 85 % des cas elle est appelée récurrente rémittente (SEP-RR), car elle évolue par poussées d'aggravation importante de la fonction neurologique avec ou sans séquelles, suivies de périodes sans progression de la maladie. La période de temps entre les poussées est très variable (figure 10).

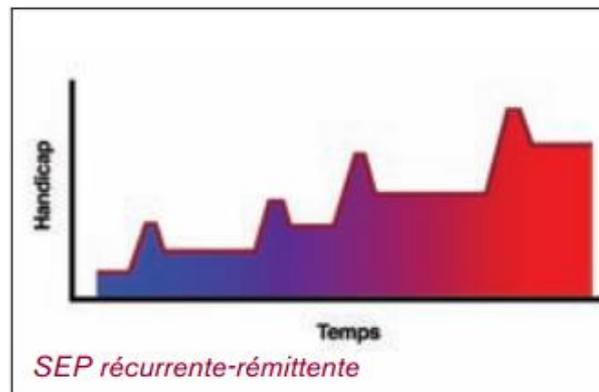


Figure 10 : Evolution du handicap en fonction du temps dans la SEP-RR. [80]

- Près de 50 % des SEP-RR seront secondairement progressives, caractérisées comme pour la SEP-PP, par une aggravation progressive de la maladie sans exacerbation évidente (figure 11).

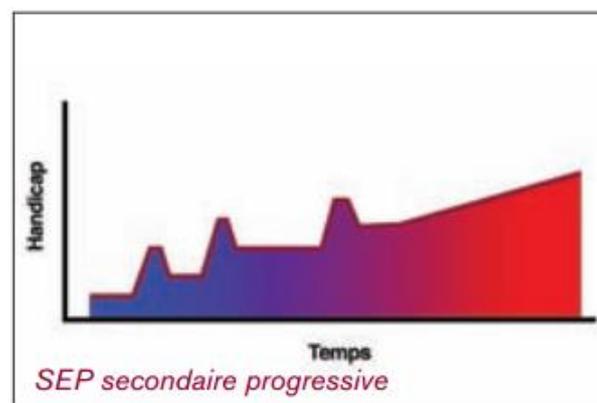


Figure 11 : Evolution du handicap en fonction du temps dans la SEP-SP. [80]

- Le sous type le plus rare est dit « progressif avec poussées » ou « progressive récurrente » (SEP-PR). Il est caractérisé par une progression du handicap dès le début, et comme les autres formes progressives il y a une progression continue de la maladie, mais avec des exacerbations nettes (figure 12).

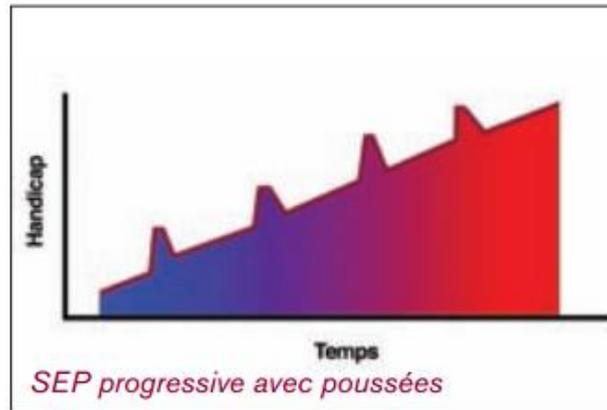


Figure 12 : Evolution du handicap en fonction du temps dans la SEP-PR. [80]

#### IV.2.5. Diagnostic et Pronostic

Le diagnostic de la sclérose en plaques n'est donc pas toujours facile à faire puisqu'il n'existe pas pour l'instant de marqueur biologique ou radiologique de certitude. Il se base sur un faisceau d'arguments. Les 3 critères cliniques principaux du diagnostic sont, l'âge de survenue (entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas), la dissémination des symptômes et des signes dans l'espace (plusieurs lésions distinctes) et dans le temps (existence de poussées antérieures). De plus un diagnostic différentiel doit être réalisé pour exclure d'autres causes.

Des critères paracliniques et biologiques peuvent appuyer l'hypothèse diagnostic, avec par exemple la mise en évidence par IRM de lésions de la substance blanche, ou la ponction de LCR inflammatoire [81].

Statistiquement, près de la moitié des patients touchés présentent une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. De plus l'espérance de vie est diminuée de 5 à 10 ans.

L'évolution de la maladie est impossible à prévoir pour un patient donné. Cependant certains facteurs prédictifs ont été mis en évidence, comme l'âge de début jeune, la forme rémittente, ou encore un long délai entre les deux premières poussées, semblent plutôt de meilleur pronostic. Alors qu'une apparition de la maladie après 40 ans, plutôt de type primitivement progressif avec atteinte motrice initiale, est de mauvais pronostic [79].

#### IV.2.6. Traitement

Les traitements actuels permettent de réduire les poussées et améliorent la qualité de vie des patients, mais ils ont une efficacité insuffisante pour lutter contre la progression de la maladie. Une corticothérapie intra-veineuse est mise en place lors des poussées. Les traitements de fond se composent d'Interférons-beta ou d'acétate de glatiramère, ou encore d'immunosuppresseurs comme le mitoxantrone, le natalizumab et le fingolimod, dans les formes sévères.

Les traitements symptomatiques sont nécessaires dans cette maladie. Avec notamment la prise en charge de la fatigue, de la douleur, des troubles anxiodépressifs, des tremblements et mouvements anormaux, de la spasticité, des troubles vésicosphinctériens. De plus une prise en charge rééducative est indispensable en dehors des poussées pour prévenir des rétractions et limitations articulaires [81].

### IV.3. Bases et chronologie de la polémique sur la vaccination contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B a été introduite en France en 1981 [82]. Elle est obligatoire chez les personnels de santé depuis la loi du 16 janvier 1991, n° 90-287 DC (aujourd'hui art. L. 3111-4 et L. 3112 du Code de la santé publique (CSP)).

En 1992, après avoir constaté que la vaccination sélective n'a pas permis de diminution des cas d'hépatites B, l'OMS recommande de ne pas limiter la vaccination aux groupes à risque et de l'élargir à toute la population. Deux années plus tard, la France lance une vaste campagne de vaccination, ciblant les nourrissons et les pré-adolescents [83]. Avec presque 50% des français vaccinés, la France fut le premier pays du monde en termes de couverture vaccinale [84].

Le succès de cette campagne s'explique en partie par les annonces publiques inquiétantes, d'une forte incidence de l'hépatite B. En effet cette même année, le ministre de la santé, se basant sur des rapports erronés, parle de 15 000 nouveaux cas de contaminations par an et peu de temps après, il évoque un chiffre de 40 000 nouveaux cas annuels. Le laboratoire fabricant du vaccin Engerix B en pleine campagne de publicité en faveur de la vaccination, annonce une estimation de 100 000 cas tous les ans. Des enquêtes ont par la suite mis en évidence des exagérations volontaires des chiffres, en l'absence de données épidémiologiques fiables.

C'est dans ce contexte de diffusions de multiples informations douteuses, provenant de plusieurs sources, que le Réseau Sentinelle a publié une estimation entre 3 000 et 6 000 nouveaux cas de contamination par an, dans les années 90 [85].

La publication de cas rapportés d'atteintes démyélinisantes survenant après la vaccination, a entraîné des doutes sur la sécurité du vaccin [86] et en 1997 a été créée une association de victimes du vaccin contre l'hépatite B. Face aux polémiques grandissantes, le 1er octobre 1998, Bernard Kouchner, ministre de la santé, suspend le programme de vaccination qui ciblait les nourrissons et les élèves entrant en 6ème [87].

Les autorités de santé se sont vues décrédibilisées suite à ces exagérations. De plus, la médiatisation alarmante des risques potentiels et les actions des associations « anti-vaccin » ont mené aux polémiques et aux peurs d'une partie de la population face aux vaccins.

#### IV.4. Données publiées : vaccin contre le VHB et SEP

##### IV.4.1. Cas rapportés

Une enquête américaine (de 1982 à 1985), sur la surveillance des effets secondaires neurologiques faisant suite à la vaccination contre l'Hépatite B, basant ses données sur les publications du CDC et de la FDA, rapporte les cas survenus durant les trois premières années suivant la commercialisation du vaccin.

Sur une estimation de 850 000 personnes vaccinées pendant cette période, 41 cas d'affections neurologiques ont été rapportés, dont 9 cas de syndromes de Guillain-Barré (tableau 4) [86].

Tableau 4 : Effets secondaires neurologiques rapportés après vaccination contre l'hépatite B, entre 1982 et 1985 [86].

TABLE 1  
*Selected neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination, June 1982–May 1985*

| Adverse event           | No. of cases | Age (years) (mean) | Age (years) (range) | Male:female | No. with antecedent viral symptoms* | Hospitalized: not hospitalized |
|-------------------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Convulsions             | 5            | 37.6               | 27–60               | 1:4         | 0                                   | 3:0†                           |
| Bell's palsy            | 10           | 41.6               | 34–61               | 4:6         | 0                                   | 0:5†                           |
| Guillain-Barré syndrome | 9            | 39.6               | 25–66               | 5:4         | 5                                   | 8:1                            |
| Lumbar radiculopathy    | 5            | 43.6               | 36–51               | 1:4         | 0                                   | 3:0†                           |
| Brachial plexopathy     | 3            | 44.0               | 32–56               | 3:0         | 0                                   | 0:1†                           |
| Optic neuritis          | 5            | 38.4               | 26–58               | 2:3         | 1                                   | 0:1†                           |
| Transverse myelitis     | 4            | 41.5               | 23–61               | 1:3         | 1                                   | 3:0†                           |

\* At least two of the following symptoms within four weeks of symptom onset: fever, chills, malaise, cough, diarrhea.

† Information missing on some patients.

Cependant l'étude conclut à l'absence de preuve épidémiologique de l'association du vaccin avec un risque d'effets secondaires neurologiques. De plus, les chercheurs mentionnent le fait que même si cette association existait, les avantages préventifs du vaccin chez les personnes à risque élevé pour l'hépatite B, seraient sans équivoque supérieurs au risque de tout événement indésirable neurologique [86].

Suite à ces notifications, l'Agence nationale de sécurité du médicament en France (anciennement AFFSAPS), a initié en 1994 une enquête officielle de pharmacovigilance. L'objectif de cette enquête était d'abord de permettre un suivi des atteintes neurologiques au CRPV de Strasbourg, puis en 1999 un suivi des affections auto-immunes par le CRPV de Nancy et en 2002 à la surveillance des atteintes hématologiques par le CRPV de Brest, ainsi que le suivi des scléroses latérales amyotrophiques par le CRPV de Strasbourg.

En 2011, l’AFFSAPS en collaboration avec l’InVS, estimaient à environ 37 millions de personnes vaccinées en France depuis la mise sur le marché du vaccin (juin 1981).

Durant cette période, 1 650 cas d’affections démyélinisantes centrales, (dont 1 418 cas de SEP et 126 cas d’atteintes périphériques) ont été rapportés. Sur cette période, le taux de notification est de 3,8 cas de SEP et de 0,34 cas d’atteintes périphériques pour 100 000 vaccinées, tous délais de survenue confondus.

Ce rapport conclut sur la non-remise en cause de la balance bénéfice/risque de la vaccination, après avoir confronté ses données de pharmacovigilance, aux données épidémiologiques de l’hépatite B de l’InVS [82].

En 1991 des cas de sclérose en plaques chez des sujets récemment vaccinés ont été rapportés dans l’étude d’Herroelen L. *et al.* publiée dans le journal The Lancet.

Cette étude rapporte que deux patients ont présenté des symptômes neurologiques, ainsi que des preuves de démyélinisation au niveau du système nerveux central, dans les 6 semaines qui ont suivies l’administration d’un vaccin recombinant contre l’hépatite B.

L’un d’eux présentait des facteurs de risques de sclérose en plaque, mais pas le deuxième.

Un lien significatif de cause à effet entre le vaccin et les symptômes n’a pas pu être mis en évidence. Cependant l’étude mentionne que l’intervalle de temps suggère un mécanisme immunologique à l’origine de la pathologie. C’est pourquoi en conclusion, les auteurs ont préconisé la recherche de facteurs de risque de ce type de pathologie avant l’utilisation de ce vaccin [88].

Une étude de 1995 rapporte le cas en France, d’un patient de 35 ans, sans antécédent, ayant présenté une démyélinisation du système nerveux central, faisant suite à une vaccination contre l’hépatite B [89]. Ce patient, tout comme les deux sujets de l’étude d’ Herroelen L [88], présentait l’haplotype\* HLA B7 DR2, qui est associé au risque de sclérose en plaques.

---

\* Haplotype : ensemble de gènes situés sur un même chromosome et transmis habituellement ensemble.

Cette recherche a fait l'hypothèse d'une réaction immunitaire induite par le vaccin, à l'origine de lésions non spécifiques du système nerveux central. Les auteurs ont donc suggéré que le vaccin peut potentiellement induire des atteintes du système nerveux central chez des patients avec l'haplotype HLA B7 DR2, présentant ou non des antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaques [89].

La possibilité d'effets secondaires très rares mais graves suggère de ne pas banaliser la vaccination. Il était officiellement recommandé de rechercher les antécédents personnels et familiaux d'atteintes démyélinisantes de type sclérose en plaques face auxquels l'avantage du vaccin devait être évalué de façon adaptée à chaque cas. La conférence de consensus sur la sclérose en plaques de 2001 n'a pas repris cette recommandation.

Ces cas rapportés ne permettent pas de conclure sur le profil de sécurité du vaccin. La détermination d'un lien entre vaccin et pathologie démyélinisante est au cœur des controverses. De nombreux travaux de recherches se sont orientés sur l'analyse de cette relation, pour en prouver l'existence, ou la réfuter.

#### IV.4.2. Rappels d'épidémiologie

Il faut bien avoir à l'esprit les limites de l'épidémiologie lors de l'évaluation d'une relation de cause à effet entre une maladie et un facteur de risque. En effet, deux problèmes se posent lors de la mise en place d'une étude épidémiologique de ce type.

Premièrement, la preuve qu'il n'existe pas de relation causale est impossible. Il est uniquement possible de démontrer l'absence de preuve d'une telle relation, ou la présence de telles preuves. Deuxièmement, l'outil épidémiologique a une capacité de résolution limitée pour détecter des associations faibles, et d'autant plus limitée pour des maladies rares. C'est pourquoi les études épidémiologiques ne sont pas en mesure d'exclure la possibilité d'un faible risque [90].

L'épidémiologie analytique/étiologique, permet d'analyser l'association entre l'exposition à un facteur de risque et l'apparition d'une maladie. Elle comprend deux grands types d'enquêtes. Les enquêtes prospectives de cohorte et les enquêtes cas-témoin.

L'évaluation du lien entre vaccination et atteintes démyélinisantes, par la mise en place d'une **enquête prospective de cohorte** (figure 13), permettrait d'obtenir un risque relatif, en ayant très peu de biais dans l'étude.

Mais cette démarche est d'autant plus difficile, que ce type de pathologie et notamment la SEP, possède une incidence très faible, l'HAS l'estime entre 4 et 6 cas pour 100 000 habitants par an [91]. Ce qui explique la complexité du sujet, car pour obtenir plusieurs cas de SEP, il faudrait travailler sur des cohortes de plusieurs centaines de milliers d'individus.

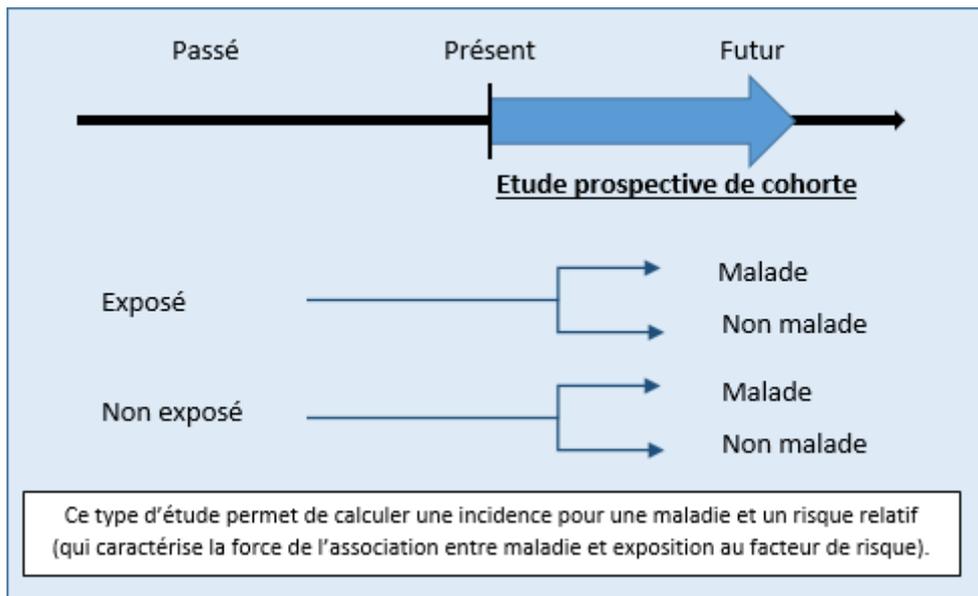


Figure 13 : Schéma descriptif de l'étude épidémiologique prospective de cohorte.

Les études **cas-témoins** (figure 14), quant à elles plus facilement réalisables, sont dites rétrospectives et sont mieux adaptées pour l'analyse de maladies rares. Des recherches sont effectuées dans des archives, pour sélectionner les patients étudiés, ce qui permet d'inclure un nombre plus important de malades (cas) pour comparer leur fréquence d'exposition au facteur de risque (le vaccin) avec celle des sujets non malades (témoins). Cependant, les biais sont plus nombreux (biais de sélection, de mémorisation).

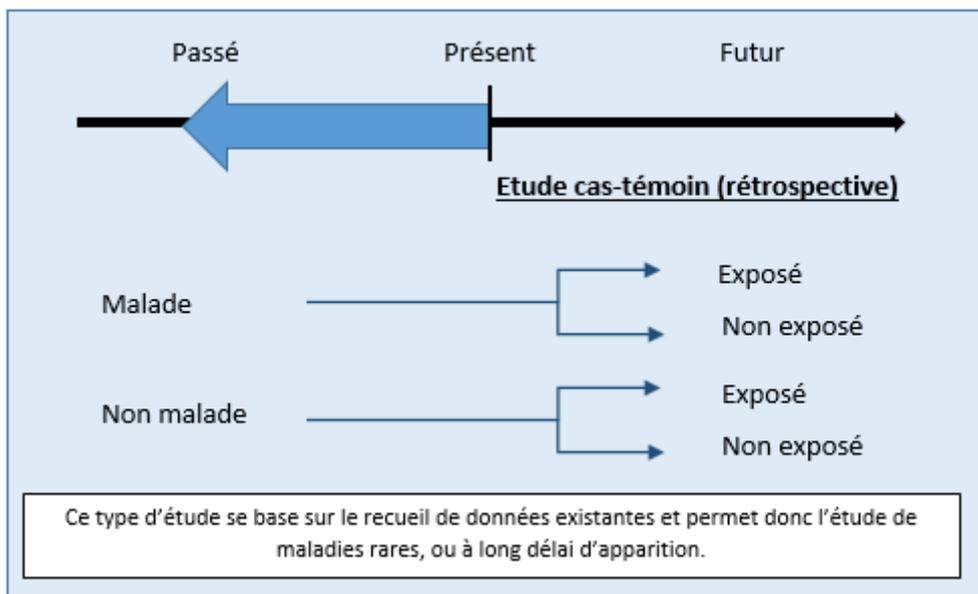


Figure 14 : Schéma descriptif de l'étude épidémiologique cas-témoin rétrospective.

#### IV.4.3. Synthèse des études publiées

Les résultats des principales études réalisées sur le vaccin de l'hépatite B et la SEP, entre 2000 et 2014, sont présentés et synthétisés dans le tableau 7.

En 2000 est publiée l'étude rétrospective de cohorte (de Sadnovick *et al.*), partant du principe que les données les plus utiles pour déterminer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et une maladie démyélinisante, sont obtenues en comparant des individus vaccinés (exposés) avec des non vaccinés (non exposés) [92].

L'enquête s'est déroulée en Colombie britannique, sur une cohorte de plus de 260 000 enfants (11-12 ans) ayant reçu les trois doses de vaccins entre les années 1992 et 1998, durant lesquelles un programme de vaccination à l'entrée en 6<sup>ème</sup> a été mis en place (couverture vaccinale de 92.3%).

Le nombre de cas d'apparition de maladies démyélinisantes dans cette cohorte, a été comparé avec le nombre de cas apparus chez des sujets de même âge, entre 1986 et 1992, période pendant laquelle la proportion de vaccinés était théoriquement moindre, car aucun programme de vaccination n'était mis en place.

Les résultats obtenus n'ont mis en évidence aucune différence significative.

En conclusion, ces données ne fournissent aucune preuve d'une relation entre la vaccination contre le VHB, à l'âge de 11-12 ans et la survenue ultérieure de sclérose en plaques chez les adolescents [92].

Cette dernière étude a fait l'objet de critiques sur sa méthodologie, ce qui a terni la validité des résultats. En effet, la valeur de la couverture vaccinale entre les années 1986 et 1992 en Colombie britannique est inconnue. La possibilité qu'elle soit élevée voire équivalente à celle obtenue après le lancement de la campagne de vaccination (1992) existe. Cet argument est justifié par le fait que le laboratoire à l'origine du vaccin a depuis les années 80 mené des actions pour augmenter l'utilisation de son produit par la population.

De plus, la faible incidence de la sclérose en plaques ainsi que le délai d'apparition très long de la maladie sont des facteurs qui contribuent au manque de puissance statistique de cette étude.

En 2000, une étude Française cas-témoin (Touzé et al.) a été publiée dans la Revue Neurologie, au sein de la Fédération de Neurologie de l'Hôpital de la Salpêtrière [93].

L'inclusion des cas s'est faite rétrospectivement, grâce à l'examen des dossiers médicaux de l'hôpital. L'effectif était de 121 patients ayant présenté un premier épisode de démyélinisation du SNC entre le 1<sup>er</sup> juillet 1993 et le 31 décembre de 1995 et de 121 témoins appariés, ayant consulté ou ayant été hospitalisés à la Fédération de Neurologie durant la même période, pour des pathologies sans lien avec la vaccination et ne constituant pas de contre-indication aux vaccins.

Les chercheurs justifient leur choix de la période étudiée parce que les campagnes de vaccination contre l'Hépatite B ont débuté en 1994 permettant d'avoir une fréquence de vaccination suffisante. De plus, avant 1996, la possible association entre vaccin et risque d'atteinte démyélinisante n'était pas encore médiatisée en France, ce qui permettait d'exclure les biais statistiques dus à la méfiance envers les vaccins (comme une influence sur le nombre de consultations ou de diagnostics de ce type d'atteintes suite à une vaccination).

L'analyse de l'exposition aux vaccins a porté sur deux périodes précédant la date index (du diagnostic d'atteinte démyélinisante) : 0-60 jours, délai suggérant une réponse immunologique aigüe, et 61-180 jours.

L'exposition à un vaccin (hépatite A, hépatite B, tétanos, poliomyélite, diphtérie, typhoïde, fièvre jaune, méningocoque, grippe et BCG) a été confirmée grâce aux certificats pour 42 patients et par téléphone pour 137 autres.

Les Odds ratios obtenus pour l'estimation des risques relatifs, tous vaccins confondus, ont montré une association non significative entre la survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC et une vaccination quelconque, sur chacune des deux périodes étudiées.

Comme le mentionnent les auteurs, la puissance statistique de l'étude était très faible (bien inférieure au seuil de 80% acceptable). En effets plusieurs biais sont en cause. Tout d'abord, se pose le problème de la fiabilité des informations recueillies, notamment à cause du biais de mémorisation. La vaccination n'est prouvée par certificats que pour environ 17 % des patients de l'étude.

Concernant l'hépatite B particulièrement, seulement 16 cas et 11 témoins sont documentés comme vaccinés. Ce faible effectif est aussi une des causes de la très faible puissance statistique des analyses.

Les biais de sélection eux non plus, n'ont pas pu être évalués.

En conclusion, cette étude n'a pas mis en lumière d'association significative entre vaccination et atteinte démyélinisante. Cependant, au vu des résultats, il n'est pas non plus possible de conclure avec certitude sur l'absence d'une telle relation.

En 2001, l'étude cas-témoin d'Ascherio *et al.* est publiée dans le « New England Journal of Medicine » portant sur une importante population d'infirmières aux Etats-Unis [87].

Les analyses ont été faites en incluant 837 femmes, dont 192 présentant une sclérose en plaques (cas) et 645 témoins. Les renseignements concernant une exposition au vaccin ont été obtenus grâce à un questionnaire envoyé par la poste, et ont été confirmés par la consultation des certificats de vaccination des femmes incluses dans l'étude. Le risque relatif de sclérose en plaques pour les femmes vaccinées contre l'hépatite B, par rapport à celles non vaccinées, a été estimé par régression logistique conditionnelle\*.

Une période de référence de deux ans entre l'apparition de la sclérose en plaques des sujets malades et la vaccination a été utilisée. La SEP, pouvant présenter un délai d'apparition long, le choix d'une telle période a été fait pour éviter les erreurs dans l'estimation du moment de l'apparition de la maladie. De plus, une période indéfinie entre vaccin et déclaration de la maladie a aussi été étudiée.

Les auteurs concluent que cette étude ne met en évidence aucune preuve significative d'une augmentation du risque de sclérose en plaques chez les femmes vaccinées contre l'hépatite B.

D'autres analyses effectuées à l'aide des dates de vaccination déclarées par les sujets inclus et comparées aux dossiers de vaccination, ont montré que le biais de rappel était négligeable. Cependant, l'extrapolation des conclusions de cette étude à la population générale est impossible étant donné que l'étude n'a porté que sur des femmes exerçant le même métier.

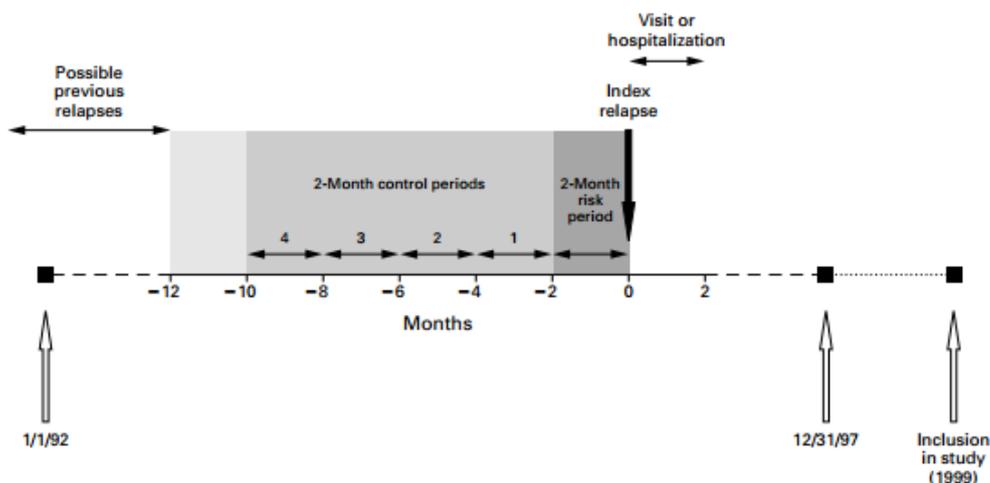
« The New England Journal of Medicine » a publié en 2001 une autre étude cas-croisés (« crossover »), consacrée au risque de rechute à court terme de sclérose en plaques associée à la vaccination (contre le VHB, tétanos ou la grippe) [94].

---

\* Modèle permettant de quantifier la force de l'association entre la variable dépendante, maladie ou non, et les variables indépendantes, exposition ou non à un facteur de risque théorique.

Dans cette étude, les malades sont leur propre témoin. Les sujets étudiés étaient les patients inclus dans l'EDMUS (base de données européenne pour la sclérose en plaques) ayant présenté une rechute, confirmée par une consultation chez un neurologue, entre 1993 et 1997, après une période d'au moins 12 mois sans rechute. Un interrogatoire standardisé par téléphone, suivi d'une confirmation par l'analyse des dossiers médicaux des patients, ont permis d'obtenir les informations sur la vaccination des sujets.

La date de la rechute a servi de date index. L'analyse a porté sur une « période à risque » de deux mois précédant une rechute. En effet, des études précédentes ont émis l'hypothèse que le risque de rechute associé au vaccin est le plus important durant ces deux mois [93]. Le risque relatif a été calculé en comparant l'exposition au vaccin durant la période à risque et durant les périodes « contrôles » (4 périodes de 2 mois précédant celle à risque), pour savoir si la vaccination était plus fréquente en période à risque qu'en période contrôle (figure 15).



**Figure 1.** The Case-Crossover Design Used in the Study.  
Previous relapses could have occurred at any time before 12 months before the index relapse.

Figure 15 : Différentes périodes d'exposition au vaccin, étudiées par rapport à la date (index) de la rechute. [94]

Le taux d'exposition au vaccin pendant les périodes contrôles était de 2,8 à 4,0 % contre 2,3 % pendant la période à risque. Ces résultats ont montré un risque relatif de rechute associée au vaccin, durant les 2 mois « à risque », de 0.71 (risque d'erreur  $\alpha=5\%$ , intervalle de confiance [0.40 ; 1.26]). Les chercheurs ont donc conclu sur l'absence de preuve d'augmentation du risque de rechute de SEP à court terme, suivant une vaccination.

Il est nécessaire de vérifier plusieurs critères pour assurer la validité de ce type d'étude. Notamment la stabilité du risque de récurrence après vaccination et le fait que pour chaque période contrôle l'exposition au vaccin soit constante. En revanche, le biais de mémorisation (ou de rappel) n'a pas été testé, alors qu'il faut qu'il soit négligeable dans ce type d'étude. La puissance statistique de 90 % de cette étude est un indicateur de fiabilité important (habituellement un taux de 80% est considéré comme acceptable). Cependant, cette puissance concerne les résultats obtenus pour les vaccins en général (hépatite B, tétanos...). En effet, au sein de la cohorte étudiée, le nombre cumulé de sujets vaccinés est assez important, mais pour chaque vaccin pris indépendamment, les nombres sont relativement faibles (39 vaccinations prouvées contre l'hépatite B) (tableau 5). C'est pourquoi, la puissance statistique de cette étude pour conclure sur le risque relatif propre à chaque vaccin (tableau 6) est bien plus faible. Il est donc difficile de conclure formellement pour chaque vaccin.

Tableau 5 : Nombres de vaccinations confirmées sur les 12 mois précédant la rechute [94]

**TABLE 2. CONFIRMED VACCINATIONS IN THE 12 MONTHS PRECEDING THE INDEX RELAPSE AMONG 643 PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS.**

| VARIABLE   | No. OF PATIENTS (%) |
|--|---------------------|
| Type of vaccine*   |                     |
| Monovalent   |                     |
| Hepatitis B  | 39 (28.9)           |
| Tetanus  | 25 (18.5)           |
| Influenza  | 23 (17.0)           |
| Hepatitis A  | 2 (1.5)             |
| Typhoid  | 2 (1.5)             |
| Yellow fever (live vaccine)                                    | 2 (1.5)             |
| Total  | 93 (68.9)           |
| Combined   |                     |
| Combined tetanus with poliovirus, diphtheria, or both          | 41 (30.4)           |
| Typhoid and paratyphoid  | 1 (0.7)             |
| Total  | 42 (31.1)           |
| Vaccination rates during the periods before the index relapse† |                     |
| 1-2 mo (risk period)   | 15 (2.3)            |
| 3-4 mo (1st control period)                                    | 19 (3.0)            |
| 5-6 mo (2nd control period)                                    | 18 (2.8)            |
| 7-8 mo (3rd control period)                                    | 26 (4.0)            |
| 9-10 mo (4th control period)                                   | 19 (3.0)            |
| 11-12 mo   | 17 (2.6)            |

\*Percentages are of the 135 patients with confirmed vaccinations during the 12-month period.

†Percentages are of the 643 patients with multiple sclerosis.

Tableau 6 : Risque relatif de l'association entre chaque vaccin et rechute pendant la période à risque [94]

**TABLE 3. RISK OF RELAPSE ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO SPECIFIC VACCINES IN THE TWO MONTHS PRECEDING A RELAPSE IN 643 PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS.\***

| TYPE OF VACCINE     | PERCENT EXPOSED |                 | RELATIVE RISK (95 PERCENT CONFIDENCE INTERVAL) |
|---------------------|-----------------|-----------------|--|
|                     | RISK PERIOD     | CONTROL PERIODS |  |
| Any vaccine         | 2.3             | 3.2             | 0.71 (0.40-1.26)                               |
| Tetanus alone       | 0.6             | 0.8             | 0.75 (0.23-2.46)                               |
| Combined tetanus    | 0.3             | 1.2             | 0.22 (0.05-0.99)                               |
| Hepatitis B         | 0.6             | 0.9             | 0.67 (0.20-2.17)                               |
| Influenza           | 0.8             | 0.7             | 1.08 (0.37-3.10)                               |
| Monovalent vaccines | 2.0             | 2.3             | 0.92 (0.49-1.74)                               |
| Combined vaccines   | 0.3             | 1.1             | 0.26 (0.06-1.12)                               |

\*For each patient there was one risk period and four control periods.

Néanmoins, ce type d'étude a l'avantage de permettre d'éviter les biais de confusion, étant donné que les cas sont leurs propres témoins. De plus le biais de sélection était minimal au vu des critères d'inclusion des sujets. Enfin, les analyses statistiques mettent en lumière l'absence d'augmentation significative du risque de rechute dans les deux mois suivant une vaccination, quelle qu'elle soit.

En 2002, l'étude française cas-témoin, financée par l'AFSSAPS (de Touzé *et al.*) est publiée. Le but étant de mettre en évidence l'existence ou l'absence, d'une association entre vaccin et survenue d'un premier épisode de démyélinisation du SNC [95].

236 patients ayant vécu un premier épisode démyélinisant du SNC, référencés dans 17 départements de neurologie, entre le 1 janvier 1994 et le 31 décembre 1995, ont été inclus dans l'étude. A ces 236 cas, 355 témoins ont été appariés. Les chercheurs ont obtenu les informations sur la vaccination des sujets grâce à des entretiens téléphoniques standardisés. Les certificats de vaccination ont pu être obtenus pour 64% des cas et 71% des témoins.

Les résultats obtenus uniquement pour les sujets dont la vaccination est confirmée par certificats sont les suivants :

. OR=1,4 avec un IC (95%) [0,4; 4,5] pour une période de 2 mois entre vaccin et date de l'épisode de démyélinisation.

. OR=1,0 avec un IC (95%) [0,6; 1,9] pour une période de 3 à 12 mois entre vaccin et déclaration de la maladie.

En conclusion, aucune association significative n'est mise en évidence pour la période de 3 à 12 mois.

En revanche, les auteurs suggèrent une augmentation du risque d'atteinte dans les 2 mois suivant une vaccination.

Au vu des résultats, aucune conclusion formelle n'est envisageable. En effet, la puissance statistique est très faible et cette augmentation n'est pas significative avec un intervalle de confiance très important (entre 0,4 et 4,5).

En 2007, une « réanalyse » de 2002 de l'étude de Touzé *et al.* [95] est publiée dans le journal *Vaccine*. Les auteurs ont comparés les résultats précédemment obtenus avec la méthode cas-témoin et ceux obtenus avec la méthode de la série des cas de C.P. Farrington (self-controlled case series) [97].

Ce type d'analyse, où les cas sont leur propre témoin, permet une réduction des possibles biais et un gain de puissance statistique. Cette méthode permet d'étudier la force de l'association entre une exposition variable dans le temps (au vaccin) et un événement indésirable pouvant être récurrent, ou non-récurrent et rare (comme un premier événement démyélinisant du SNC), en utilisant seulement des cas.

Les résultats de cette ré-analyse montrent qu'aucune association significative n'existe entre vaccination contre l'hépatite B et atteinte démyélinisante, que ce soit durant la période de 2 mois ou celle d'un an. Cependant, l'exclusion formelle d'une faible association ne peut pas être faite au vu des données obtenues dans l'étude cas-témoin.

Les auteurs ont donc émis une conclusion en accord avec les recommandations vaccinales du comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS (GACVS) [98].

La publication américaine de 2002, par DeStefano *et al.* est une étude cas-témoin qui a pour but d'évaluer l'association entre vaccination et déclaration d'une SEP ou d'une névrite optique [99].

Les patients étudiés sont issus des bases de données obtenues dans le projet Vaccine Safety Datalink. Ce projet a été créé par le « Center for Disease Control and Prevention » des Etats-Unis, en partenariat avec quatre grandes caisses de santé HMO (« Health Maintenance Organizations »), pour procéder à l'évaluation continue de la sécurité des vaccins [100].

L'étude inclut 950 témoins et 440 cas, de 18 à 49 ans, avec un premier diagnostic de SEP ou de névrite optique entre 1995 et 1999. Plusieurs vaccinations ont été prises en compte dans cette étude (hépatite B, tétanos, rubéole, etc...). Parmi les sujets inclus, 34 cas et 77 témoins ont reçu le vaccin contre l'hépatite B.

L'Odd ratio, représentant le risque de déclaration de SEP ou d'une névrite optique associé au vaccin contre l'hépatite B, est de 0,9 (95% IC [0,6 ; 1,5]).

Les autres résultats obtenus, sur les différentes périodes étudiées (<1an, entre 1 et 5 ans, >5ans), ou encore pour les autres vaccins sont en accord avec ce dernier.

En effet, les auteurs concluent qu'ils n'ont pas démontré d'augmentation du risque d'atteinte démyélinisante (SEP ou NO) en lien avec la vaccination.

Une fois de plus la puissance statistique est relativement faible et il est impossible de conclure formellement au vu des petits effectifs de sujets vaccinés contre l'hépatite B.

L'étude cas-témoin de Hernan *et al.* publiée en 2004 dans la revue *Neurology* a été très médiatisée. Les auteurs ont utilisé la base de données de médecine générale de Grande Bretagne (GPRD, General Practice Research Database) [101].

Les cas inclus dans l'étude sont des patients souffrant de SEP, dont le diagnostic a été effectué entre 1993 et 2000 : 163 cas et 1604 patients témoins ont été inclus dans l'étude.

L'Odd ratio représentant l'association entre vaccin contre le VHB et SEP, est de 3,1 (IC<sub>95%</sub> [1,5 ; 6,3]). Les résultats obtenus concernant les autres vaccins de l'étude (contre le tétanos et influenza) ne montrent pas d'augmentation du risque de SEP. En revanche, pour l'hépatite B, les auteurs concluent à une possible association entre vaccin et déclaration d'une SEP dans les 3 ans.

L'analyse de cette étude montre que malgré une méthodologie stricte qui permet de limiter les biais, les effectifs étudiés sont encore une fois très faibles. En effet, seulement 11 cas et 39 témoins étaient vaccinés contre le VHB. Ce qui explique la difficulté de trancher précisément.

En 2006 l'étude turque d'Özakbas *et al.* compare trois groupes de patient : un premier groupe de 11 cas souffrant de SEP et ayant développé un premier épisode clinique après une vaccination contre l'hépatite B, un second groupe de 71 patients souffrant de SEP, n'ayant pas été vaccinés et dont les sérologies pour l'hépatite B étaient négatives, enfin un dernier groupe de 20 témoins sains [102].

Les groupes de patients souffrant de SEP, vaccinés et non vaccinés, ont d'abord été comparés sur des critères cliniques (symptômes et imagerie par résonance magnétique).

Un typage HLA a aussi été réalisé pour chacune des personnes incluses dans l'analyse, afin d'étudier l'implication de ce facteur dans la déclaration de la maladie suite à une vaccination. En effet, l'hypothèse suivante a été avancée dans plusieurs études : être porteurs d'antigènes HLA différents constituerait pour certains patients un facteur de risque de déclaration de SEP suite au vaccin.

Dans les groupes 1 et 2, l'haplotype HLA-DR2 était plus fréquent que dans le groupe 3 (contrôles sains). Les auteurs ont donc estimé que cela reflète le probable rôle de l'antigène HLA dans la physiopathologie de la SEP. Cependant, ils concluent que le HLA n'est pas impliqué dans le développement de la maladie après une vaccination contre l'hépatite B.

Cet article conclut aussi que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas impliquée dans le développement de la SEP, et que l'utilisation de ce vaccin est sûre chez des patients souffrant de SEP.

En 2009 une étude cas-témoin en France, incluant 349 enfants ayant présenté un premier épisode aigu de démyélinisation du système nerveux central entre 1994 et 2003 (cas) et 2 941 témoins [103].

Les taux de vaccination dans les 3 ans avant la date index (date du premier épisode aigu) étaient de 24.4% pour les cas et de 27.3% pour les témoins appariés. D'après les résultats, que ce soit durant cette période de 3 ans (OR=0.7 ; IC<sub>95%</sub> [0.5 ; 1.0]), ou plus (OR=0.9 ; IC<sub>95%</sub> [0.7 ; 1.3]), les auteurs concluent que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas associée à une augmentation du taux d'épisodes démyélinisants et inflammatoires du SNC.

Après ces résultats, les chercheurs ont restreint leur analyse en séparant les différents vaccins. L'article mentionne qu'une augmentation du risque d'atteinte démyélinisante en lien avec le vaccin Engerix B® serait possible. L'hypothèse avancée est la suivante : l'antigène contenu dans le vaccin serait susceptible d'induire un mimétisme moléculaire, à l'origine de la pathologie auto-immune.

Comme il est souligné dans la publication, ces résultats nécessitent confirmation par d'autres études.

Un article publié en 2014 dans le journal « Nature » annonce réfuter l'hypothèse d'un lien entre vaccin et atteinte démyélinisante [104]. Cette publication fait référence à une nouvelle étude cas-témoin, parue la même année, celle d'A. Langer-Gould *et al.* [105].

780 cas et 3885 témoins appariés, sélectionnés entre 2008 et 2011, ont été inclus dans l'analyse. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas d'association significative entre vaccin contre l'hépatite B et atteinte démyélinisante, dans les trois années suivant une vaccination. En revanche, une augmentation de la probabilité d'atteinte démyélinisante du SNC dans les 30 jours suivants une vaccination a été observée. Pour expliquer ce résultat, les auteurs suggèrent que la vaccination peut démasquer une maladie démyélinisante préexistante, plutôt qu'en être la cause.

La conclusion de cette publication est en accord avec la politique vaccinale et mentionne le fait que le risque pour la santé associé à une non vaccination est largement supérieur à l'hypothétique risque lié au vaccin [105].

Tableau 7 : Récapitulatif des études sur la vaccination contre le VHB et SEP

| Auteurs                       | Année | Pays                        | Type d'étude   | Groupe étudié   | Groupe de comparaison   | Source des données  |                      |
|-------------------------------|-------|-----------------------------|--|---|---|---|----------------------|
| Sadhovick <i>et al.</i> [92]  | 2000  | Canada                      | Rétrospective de cohortes (289 651–288 657)  | Enfants de 11 à 17 ans pendant la campagne de vaccination :<br>5 cas sur 289 651 enfants (<0.1%)                  | Enfants de 11 à 17 ans, avant la mise en place de la campagne de vaccination :<br>9 cas sur 288 657 enfants (<0.1%) | Dossiers médicaux du « British Columbia's Children's Hospital »             |                      |
|                               |       |                             |  | RR= 0,55  | IC <sub>95%</sub> [0,2 ; 1,7]   |   |                      |
| Touzé <i>et al.</i> [93]      | 2000  | France                      | Cas-témoins (121-121)  | Patient avec un 1 <sup>er</sup> épisode de démyélinisation du SNC   | Témoins appariés sur les critères d'âge, date d'admission et sexe   | Certificats de vaccination, questionnaires postés, entretiens téléphoniques |                      |
|                               |       |                             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 2 mois :   | 6 vaccinés sur 121  | OR= 1,7<br>(IC très large)  |   | 4 vaccinés sur 121   |
|                               |       |                             | De 2 à 6 mois :  | 10 vaccinés sur 121   | OR= 1,5<br>(IC très large)  |   | 7 vaccinés sur 121   |
|                               |       |                             |  |   |   |   |                      |
| Ascherlo <i>et al.</i> [87]   | 2001  | USA                         | Cas-témoins (192 cas- 645 témoins)   | Patiente atteinte de SEP  | Témoins non atteintes de SEP, de mêmes âges   | Certificats de vaccination, questionnaires postés                           |                      |
|                               |       |                             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>Indéfinie entre vaccin et date de déclaration de la SEP du témoin | 32 vaccinés sur 192   | RR= 0,9   |   | 99 vaccinées sur 645 |
|                               |       |                             | 24 mois  | 9 vaccinés sur 192  | RR= 0,7   |   | 35 vaccinées sur 645 |
|                               |       |                             |  |   |   |   |                      |
| Confavreux <i>et al.</i> [94] | 2001  | France<br>Espagne<br>Suisse | Cas-croisés  | Taux d'exposition au vaccin durant les 2 mois avant une rechute (« période à risque »).                           | Taux d'expositions au vaccin durant les périodes contrôles antérieures à la « période à risque ».                   | Certificats de vaccination, questionnaires postés, entretiens téléphoniques |                      |
|                               |       |                             | Patients atteints de SEP, ayant présenté une rechute après 1 an sans.                          | 2,8 à 4,0 %   |   |   | 2,3 %                |
|                               |       |                             |  | Durant les 2 mois suivant une vaccination, le risque relatif de rechute = 0.71<br>IC <sub>95%</sub> [0.40 ; 1.26] |   |   |                      |

Tableau 7 : Récapitulatif des études sur la vaccination contre le VHB et SEP

| Auteurs                          | Année | Pays        | Type d'étude                                 | Groupes étudiés  | Groupes de comparaison  | Source des données  |
|----------------------------------|-------|-------------|--|--|---|---|
| Touzé <i>et al.</i> [95]         | 2002  | France      | Cas-témoins (236-355)                        | Patient avec un 1 <sup>er</sup> épisode de démyélinisation du SNC                      | Témoins appariés sur les critères d'âge, date d'admission et sexe     | Certificats de vaccination, entretiens téléphoniques                        |
|                                  |       |             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 2 mois : | 13 vaccinés sur 236<br>OR= 1,4<br>IC <sub>95%</sub> [0,4 ; 4,5]                        | 12 vaccinés sur 355   |   |
|                                  |       |             | De 2 à 6 mois :                              | 26 vaccinés sur 236<br>OR= 1,0<br>IC <sub>95%</sub> [0,6 ; 1,9]                        | 42 vaccinés sur 355   |   |
| DeStefano <i>et al.</i> [99]     | 2003  | USA         | Cas-témoins (440-950)                        | Patients avec un premier diagnostic de SEP ou de névrite optique entre 1995 et 1999    | Témoins appariés sur les critères d'âge, sexe et HMO                  | Dossiers médicaux, entretiens téléphoniques                                 |
| Hernan <i>et al.</i> [101]       | 2004  | Royaume-Uni | Cas-témoins (163-1604)                       | Patients dont le diagnostic de SEP a été effectué entre 1993 et 2000                   | Témoins appariés sur les critères d'âge, date de consultation et sexe | Dossiers médicaux   |
|                                  |       |             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 3 ans :  | 34 vaccinés sur 440<br>OR= 0,9<br>IC <sub>95%</sub> [0,6 ; 1,5]                        | 77 vaccinés sur 950   |   |
| Özakbas <i>et al.</i> [102]      | 2006  | Turquie     | Cohorte (11-71)                              | Patients souffrant de SEP, ayant été vaccinés avant la déclaration de la maladie       | Patients souffrant de SEP, non vaccinés                               | Dossiers médicaux   |
|                                  |       |             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 3 ans :  | 11 vaccinés sur 163<br>OR=3,1<br>IC <sub>95%</sub> [1,5 ; 6,3]                         | 39 vaccinés sur 1604  |   |
| Mikaeloff <i>et al.</i> [103]    | 2009  | France      | Cas-témoins (349-2 941)                      | Enfants ayant présenté un premier épisode de démyélinisation du SNC entre 1994 et 2003 | Témoins appariés sur les critères d'âge, sexe...                      | Certificats de vaccination, questionnaires postés, entretiens téléphoniques |
|                                  |       |             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 3 ans :  | 85 vaccinés<br>OR=0,7<br>IC <sub>95%</sub> [0,5 ; 1,0]                                 | 803 vaccinés  |   |
| Langer-Gould <i>et al.</i> [105] | 2014  | USA         | Cas-témoins (780-3 885)                      | Patients dont le diagnostic de SEP a été effectué entre 2008 et 2011                   | Témoins appariés sur les critères d'âge, sexe...                      | Dossiers médicaux   |
|                                  |       |             | <u>Fenêtres d'étude :</u><br>De 0 à 3 ans :  | 69 vaccinés<br>OR=0,9<br>IC <sub>95%</sub> [0,7 ; 1,3]                                 | 595 vaccinés  |   |
|                                  |       |             |  | 31 vaccinés contre le VHB  | 116 vaccinés contre le VHB  |   |
|                                  |       |             |  | OR=1,1<br>IC <sub>95%</sub> [0,7 ; 1,7]  |   |   |

#### IV.5. Conclusion

Globalement aucune étude n'a montré d'augmentation significative du risque d'atteinte démyélinisante suite au vaccin contre l'hépatite B, hormis les travaux d'Hernan *et al.* de 2004 exposant un possible lien entre vaccin et SEP, dans un délai d'un an ou plus

Aujourd'hui, une conclusion formelle sur la question est impossible. En effet, il n'a été mis en évidence aucune preuve irréfutable de l'existence ou non d'un lien entre vaccination contre l'hépatite B et SEP. Les études épidémiologiques se heurtent à plusieurs problèmes qui diminuent leur puissance statistique. Premièrement le délai d'apparition des symptômes de la maladie est inconnu. La grande variabilité interindividuelle de la physiopathologie de cette atteinte complique l'estimation d'un délai qui pourrait être appliqué à une population générale. De plus, le nombre de cas inclus est relativement faible, ce qui diminue la fiabilité statistique des résultats obtenus.

Malgré ces difficultés, l'ensemble des données actuelles est rassurant quant à l'utilisation du vaccin contre l'hépatite B. Même s'il est impossible de trancher clairement, il n'y a pas de donnée épidémiologique publiée qui prouve l'augmentation du risque de survenue d'une maladie démyélinisante avec le vaccin anti-VHB. Il n'existe pas non plus d'argument physiologique et immunologique concernant cette association [106]. Ce qui permet d'affirmer que la balance bénéfique/risque de la vaccination est largement positive. L'absence de vaccination contre le virus de l'hépatite B fait encourir un risque pour la santé des individus bien supérieur au risque hypothétique lié au vaccin. Le vaccin anti-VHB est le premier à diminuer l'incidence d'un cancer [107], alors que le traitement de l'hépatite B chronique est d'efficacité très modeste [108]. Les recommandations vaccinales officielles n'ont donc pas à être remises en cause.

## V. Controverse : Vaccins contre les papillomavirus humains

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est reconnu comme étant attribuable dans près de 100% des cas à une infection par un *Papillomavirus humain* (HPV) [109]. C'est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente au sein de la population générale. En effet 70 % des adultes sont infectés au moins une fois dans leur vie par un HPV [110].

L'infection virale qui survient principalement avant l'âge de 30 ans, est dans la grande majorité des cas asymptomatique et guérit spontanément sans provoquer de lésions (clairance virale à 70 % en un an et à 80% en deux ans) [110 - 112].

Deux vaccins immunisant contre les génotypes d'HPV 16 et 18, responsables de 70 % des CCU, ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 et 2007. Les études montrent que la vaccination n'est efficace que chez les femmes qui n'ont jamais été infectées par un HPV, d'où la nécessité d'une vaccination précoce. Un impact significatif de cette vaccination sur l'incidence du CCU ne peut être espéré que si une couverture vaccinale suffisante parmi les jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle est atteinte et maintenue [113]. En 2013, le taux de couverture était inférieur à 20% [113], très largement en dessous de l'objectif de 80% recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS). Depuis 2014, la pratique de la vaccination est désormais recommandée aux jeunes filles de 11 à 13 ans avant leur activité sexuelle, selon un schéma de deux injections, puis de trois injections pour les jeunes filles de 14 ans à 19 ans révolus.

L'adhésion à la vaccination est en grande partie liée aux connaissances médicales sur l'HPV et le vaccin. Une étude a montré que les parents informés du fait que l'HPV peut entraîner le CCU chez leur fille sont plus favorables à la vaccination [114]. La connaissance de ce lien entre HPV et CCU, ainsi que du rôle protecteur du vaccin contre l'infection virale aurait un impact positif significatif sur la décision de vacciner. Une autre étude [115] a mis en évidence l'ignorance de la relation causale entre HPV et CCU chez la majorité des parents réticents à faire vacciner leur enfant. Dans le but de prendre une décision réfléchie, ils sont en forte demande d'informations sur l'HPV, le vaccin anti-HPV et le CCU [115 - 117].

D'autre part, l'une des causes principales du faible taux de couverture vaccinal, pourrait être la controverse médiatique mettant en cause la vaccination anti-HPV dans le développement de maladies auto-immunes, en particulier la sclérose en plaques. En effet, la médiatisation

importante des effets secondaires présumés a freiné la vaccination et de nombreuses interrogations persistent sur ce vaccin au sein du grand public.

## V.1. Rappels sur le cancer du col de l'utérus

### V.1.1. Epidémiologie

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes du monde entier et représente 7,5% de tous les décès féminins par cancer. Les estimations de 2012 font état d'environ 445 000 nouveaux cas et 270 000 décès [118]. La majorité de ces décès (plus de 85%) des cas touchent les femmes des pays les plus pauvres à cause d'un accès limité à un dépistage efficace ne permettant pas d'identifier la maladie avant qu'elle soit à un stade avancé, dont les perspectives de traitement sont très mauvaises (figure 16). Le taux élevé de mortalité dû au cancer du col dans le monde est proche de 52%. Il pourrait être réduit grâce à des campagnes de dépistage, de vaccination et à des programmes thérapeutiques efficaces [118].

En France, avec 3028 cas et 1 102 décès pour l'année 2012, le CCU se trouve être le onzième cancer le plus fréquent chez la femme et se place au dixième rang par sa mortalité [119]. Les dépenses de santé publique directement liées au dépistage et à la prise en charge du CCU sont estimées à près de 332 millions d'euros par année [120].

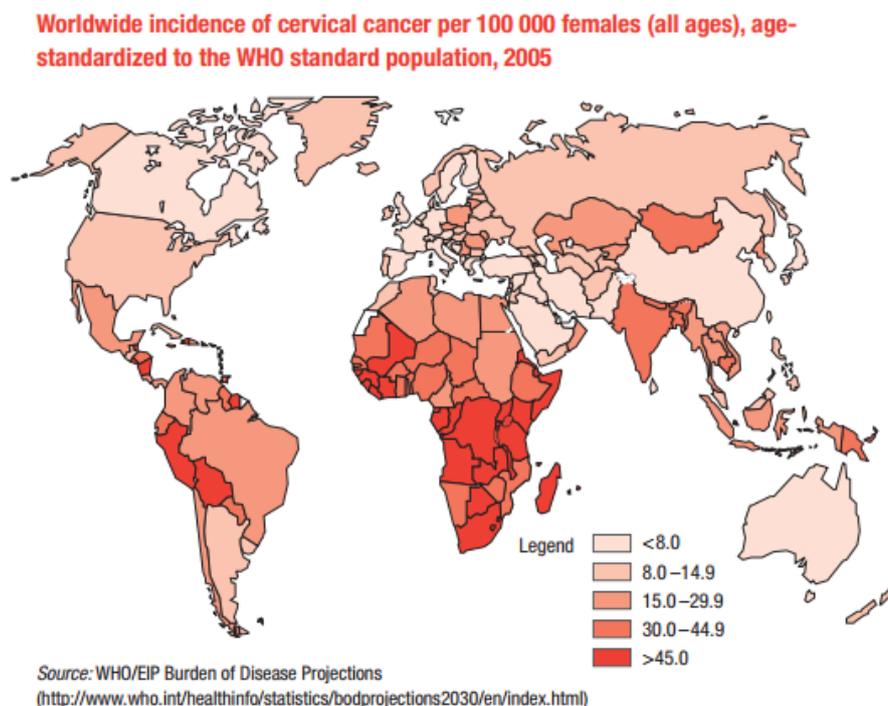


Figure 16 : Incidence mondiale du cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes (tous âges) en 2005. [109]

### V.1.2. Etiologie

Le cancer du col de l'utérus est viro-induit. Les virus responsables sont des papillomavirus humains de la famille des *Papillomaviridae*. Ils ont un tropisme pour les cellules épithéliales. Des données scientifiques permettent aussi de corréler les HPV avec les cancers de l'anus, de la vulve, du vagin et du pénis.

La période de contamination critique pour les femmes comme pour les hommes se situe au tout début de l'activité sexuelle. Le contact génital peau contre peau suffit pour qu'il y ait transmission.

Il existe de nombreux types d'HPV et beaucoup ne posent pas de problème. Les infections à HPV disparaissent en général spontanément en quelques mois et environ 90% dans les deux années suivant la contamination.

Une faible proportion des infections par certains types d'HPV est caractérisée par la persistance du virus et l'évolution vers un cancer. Les deux génotypes d'HPV qui présentent les potentiels oncogènes les plus importants sont le 16 et le 18. Ils provoquent à eux seuls 70% des cancers et des lésions précancéreuses du col de l'utérus [118].

### V.1.3. Physiopathologie

Dans 3 à 10 % des cas une infection persistante peut se développer, entraînant une lésion de haut grade sous l'influence de plusieurs facteurs (figure 17). Ces derniers sont les suivants, le type viral (haut risque oncogène), mais aussi l'âge, le terrain immunologique, une autre IST associée, l'imprégnation œstrogénique ou un déficit immunitaire. Le tabac joue à la fois un rôle immunosuppresseur et cocarcinogène. Tous ces facteurs peuvent favoriser la persistance du virus dans l'organisme. En général l'évolution se fait en 7 à 30 ans. Parfois, l'infection peut évoluer très rapidement en 2 à 3 ans vers une lésion précancéreuse puis vers un cancer.

Le pouvoir oncogène de certains HPV repose principalement sur l'action d'oncoprotéines virales E6 et E7, capables d'agir sur les gènes suppresseurs de tumeur de la cellule hôte (p53 et pRB). Ces protéines virales seraient également susceptibles d'interférer avec le système immunitaire en diminuant la réponse cytotoxique, conférant au virus sa persistance [121].

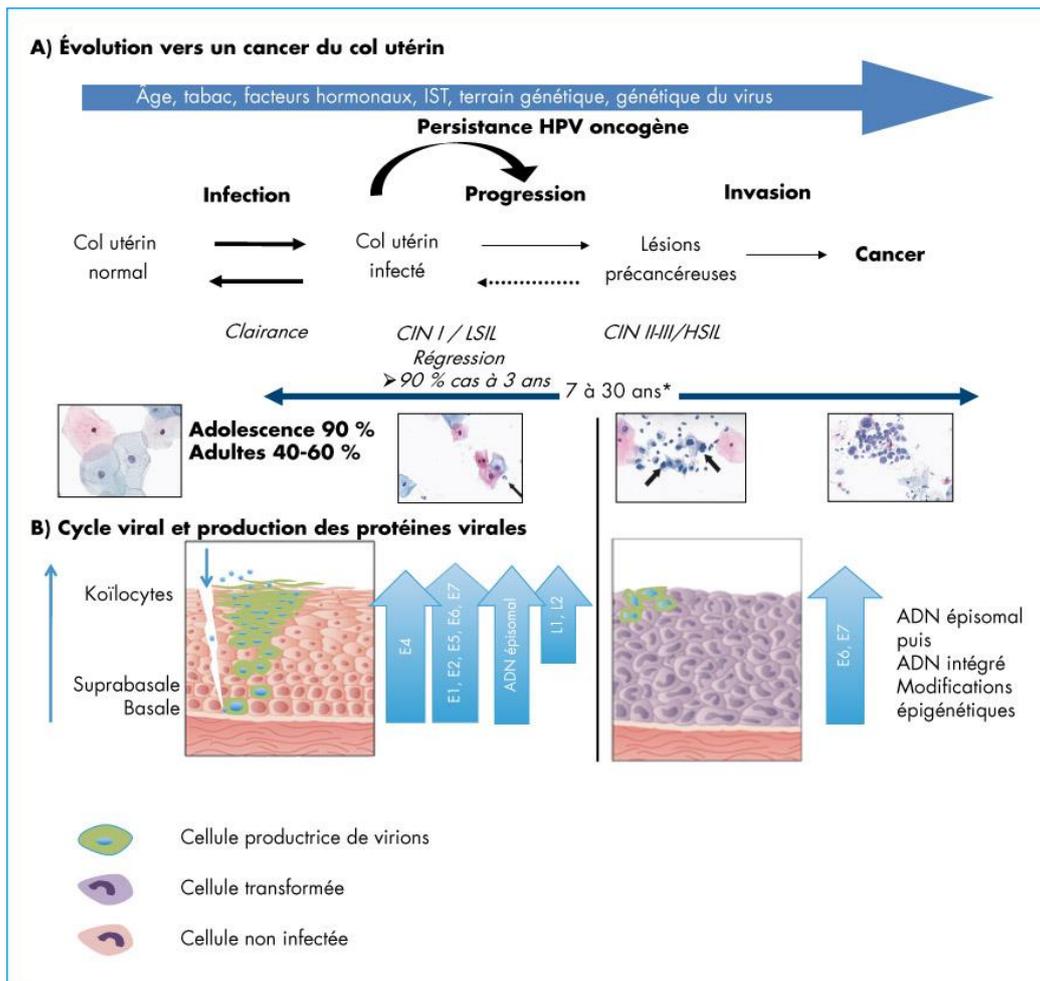


Figure 17 : Cycle viral normal et évolution vers une prolifération maligne au cours d'une infection par un HPV muqueux génital (CIN\* : cervical intraepithelial neoplasia ; LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : High grade squamous intraepithelial lesion). [121]

A) Évolution des lésions au niveau de l'épithélium.

B) Cycle viral au cours de la progression vers un cancer : à gauche le cycle viral est productif, les lésions sont bénignes et spontanément régressives, le virus se réplique au niveau suprabasale; à droite, le virus est persistant, jusque dans les cellules basales, l'ADN viral est sous forme épisomale et les protéines E6 et E7 favorisent la prolifération. Certaines lésions peuvent évoluer en deux à trois ans vers une lésion de haut grade précurseur de cancer. A ce

\* CIN : (cervical intraepithelial neoplasia) est une lésion précancéreuse qui comprend trois stades : CIN 1, CIN 2 ou CIN 3. En l'absence de traitement, les lésions de type CIN 2 ou CIN 3 peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus.

*stade, l'ADN viral est présent sous forme intégrée et la réplication virale est réduite. La régression des lésions est moins fréquente.*

*Au stade de cancer, du fait de la prolifération et de l'instabilité génétique constamment entretenue par la synthèse dérégulée des protéines E6 et E7 les cellules sont transformées.*

*Elles ont acquis les propriétés nécessaires au développement de la tumeur telles que la capacité d'envahissement de la membrane basale permettant le passage dans le tissu conjonctif puis l'atteinte ganglionnaire et la dissémination de métastases.*

#### V.1.4. Clinique

Les lésions à HPV sont de différentes natures :

➤ Lésions pré cancéreuses

Ces lésions dysplasiques siègent principalement au niveau du col utérin mais peuvent être observées plus rarement au niveau anal et de l'oropharynx. Elles peuvent disparaître spontanément, persister ou évoluer vers un cancer, elles sont asymptomatiques. Les HPV impliqués sont les 16 et 18 dans la majorité des cas, mais également 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 69.

➤ Lésions cancéreuses

Les signes cliniques évocateurs d'une néoplasie du col utérin sont non spécifiques, comme des métrorragies, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, dysurie ou ténésmes (en cas d'extension pelvienne), douleurs lombaires (par compression urétérale).

L'examen gynécologique peut soit être normal si la tumeur est développée aux dépens de l'endocol, soit mettre en évidence plusieurs signes. Notamment des ulcérations à bords irréguliers, saignant au contact, une forme végétante, exubérante, ou encore une forme infiltrante avec une induration déformant le col. Il existe des formes de cancer anal, de carcinomes de la verge, et une proportion de plus en plus fortes de cancer de l'oropharynx liés aux HPV.

Les lésions génitales dues au virus HPV sont donc peu spécifiques et parfois non détectables par un examen clinique, elles nécessitent donc un examen de dépistage pour les mettre en évidence. Huit génotypes d'HPV sont responsables d'environ 90% des cancers du col [122]. 70% sont attribuables au HPV 16 et 18 au niveau mondial (plus de 80% en France), les autres génotypes majoritairement responsables de ces lésions étant les 31, 33, 45, 52, 58 et 68 [123].

L'analyse cytologique des frottis cervico-utérins permet de classer les lésions selon le système de Bethesda (tableau 8) :

Tableau 8 : Lésions malpighiennes selon la classification de Bethesda et correspondances histologiques. [124]

| Lésions malpighiennes               |                                     |   |                                       |       |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-------|
|                                     |                                     | Cytologie   | Histologie                            |       |
| Lésions précancéreuses              | <b>ASC-US</b>                       | Atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée   | Atypie                                |       |
|                                     | <b>ASC-H</b>                        | Atypies des cellules épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade |                                       |       |
|                                     | <b>LSIL</b>                         | Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade   | Koilocytose<br>Dysplasie légère       | CIN 1 |
| Lésions de haut grade               | <b>HSIL</b>                         | Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade   | Dysplasie modérée                     | CIN 2 |
|                                     |                                     |   | Dysplasie sévère<br>Carcinome in situ | CIN 3 |
| Carcinome épidermoïde ou malpighien |                                     |   |                                       |       |
| Lésions glandulaires                |                                     |   |                                       |       |
| <b>AGC</b>                          | Atypies des cellules glandulaires   |   |                                       |       |
| <b>AIS</b>                          | Adénocarcinome endocervical in situ |   |                                       |       |
| Adénocarcinome invasif              |                                     |   |                                       |       |

#### V.1.5. Dépistage et diagnostic

Grâce au dépistage et à la prévention par la vaccination contre les papillomavirus humains, il s'agit d'un cancer en théorie totalement évitable, ce qui en fait un candidat pertinent pour des actions de santé publique. Cependant il reste le second cancer le plus fréquent chez la femme entre 30 et 45 ans [125].

En matière de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU) a montré son efficacité en réduisant l'incidence et la mortalité de ce cancer [125]. Les recommandations de l'HAS pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France précisent qu'il reste fondé sur la réalisation d'un FCU (conventionnel ou en milieu liquide) à un rythme triennal (après 2 FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle) entre 25 et 65 ans [126]. Cet examen vise à déceler des modifications précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, risquent de dégénérer en cancer.

Les femmes chez qui l'on trouve des anomalies lors du dépistage doivent être suivies, avoir un diagnostic et peut-être recevoir un traitement, de façon à prévenir l'évolution vers un cancer ou à traiter un cancer à un stade précoce.

#### V.1.6. Traitement

Les recommandations de prise en charge thérapeutique varient en fonction du stade d'avancement de la maladie [127]. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique actif sur les HPV. C'est pourquoi la chirurgie prend une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement des lésions est donc physique.

#### V.1.7. Vaccins disponibles

Actuellement deux vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus (HPV) à haut risque oncogène sont disponibles sur le marché français :

- Le Gardasil® est un vaccin recombinant tétravalent, dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18. Développé par le laboratoire Merck, il est commercialisé et distribué par Sanofi Pasteur MSD depuis novembre 2006. Il est préparé à partir de pseudoparticules virales hautement purifiées de la principale protéine de capsidite « L1 » des HPV 6, 11, 16 et 18. Il existe également une protection par réaction croisée contre le génotype 31. (Composition et description en annexe 7).
- Cervarix®, quant à lui, est un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18. Il a été développé et est commercialisé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis mars 2008.

Il est préparé à partir de pseudoparticules virales hautement purifiées de protéine L1 de la capsidite des HPV oncogènes de types 16 et 18. De plus il présente un système adjuvant innovant et spécifique au laboratoire le « GSK AS04 », qui est une association d'un sel d'hydroxyde d'aluminium et d'un composant immunogène, le MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A), capable de renforcer l'immunogénicité du vaccin. (Composition et description en annexe 8).

Ces deux vaccins donnent de meilleurs résultats s'ils précèdent l'exposition au HPV. Par conséquent, il est préférable de les administrer avant le début de l'activité sexuelle. En effet les vaccins ne peuvent traiter l'infection à HPV ni les maladies qui lui sont associées.

## V.2. Données publiées : vaccins anti HPV et maladie auto-immune démyélinisante

Depuis 2011, les cas d'effets indésirables sont largement débattus dans les médias et sur internet, en France ou dans d'autres pays. En novembre 2013, le dépôt de plainte d'une jeune femme a entraîné une large médiatisation des effets indésirables après vaccination, entretenue par le dépôt d'autres plaintes peu après. La méfiance et les réticences envers la vaccination contre les HPV sont principalement alimentées par les craintes d'effets secondaires qui seraient liés aux vaccins Gardasil® et Cervarix®, ainsi qu'à la remise en cause de leur efficacité thérapeutique.

### V.2.1. Les Plans de gestion des risques

La commercialisation des vaccins Gardasil® et Cervarix® s'est accompagnée de la mise en place de plans de gestion des risques (PGR) au niveau européen. En complément de ces derniers, un PGR français a été débuté pour chaque vaccin [128]. Ils ont pour objectif, d'obtenir des données complémentaires sur le risque potentiel de maladies auto-immunes et des données de sécurité à long terme.

Le PGR français comporte :

- Un suivi national confié au centre de pharmacovigilance de Bordeaux, sur les effets indésirables recueillis par le réseau des centres de pharmacovigilance et les laboratoires qui commercialisent les vaccins.
- La réalisation par l'ANSM, avec la Caisse Nationale d'assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts), d'une étude de surveillance de l'incidence de maladies auto-immunes entrant dans le cadre des Affections de Longue Durée (ALD) sur l'ensemble de la population cible affiliée au régime général de l'assurance maladie [129].
- La participation d'un groupe national référent, mis en place par l'ANSM, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être notifiés au réseau des centres de pharmacovigilance et au laboratoire et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin.

En 2011 une étude a été menée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à partir du programme de surveillance et de recherche sur les risques des vaccins, le « Vaccine Safety Datalink », qui extrait ses données de 7 organismes de soins différents [130]. Les événements étudiés correspondaient à de possibles signaux issus de la notification spontanée aux Etats-Unis. Les pathologies étudiées étaient les suivantes : syndrome de Guillain-Barré, accident vasculaire cérébral, appendicite, convulsions, réactions allergiques, anaphylaxie, syncope, accident thromboembolique veineux (ATEV). L'étude a porté sur 600 559 doses. Il s'agit d'une étude de cohorte sur laquelle des analyses séquentielles hebdomadaires ont été réalisées à partir de dossiers médicaux électroniques.

Aucune augmentation significative des pathologies étudiées n'a été mise en évidence. Cependant, il y avait une augmentation du risque relatif, non significative, pour les ATEV et tous les cas ont été revus. 5 cas sur 8 ont été confirmés (tous avaient d'autres facteurs de risque d'ATEV). Par la suite, l'analyse complémentaire de Scheller *et al.* de 2014 exclut tout lien entre la vaccination et ATEV [131].

En 2012 une étude des analyses des essais de phase III concernant les vaccins Gardasil® et Cervarix® a mis en évidence un excellent profil d'immunogénicité et de sécurité pour chacun [132].

Deux études de phase III ont permis d'évaluer le Gardasil®, « FUTURE I » [133] et « FUTURE II » [134] et deux autres pour l'évaluation de Cervarix®, « PATRICIA » [135] et le « Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) » [136]. Tous les essais étaient relativement larges (5 500 à 18 500 vaccinés), internationaux, randomisés, en double aveugle et contrôlés soit avec un placebo, ou avec le vaccin Hépatite A comme contrôle pour l'étude PATRICIA.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des symptômes de gravité légère à modérée au site d'injection, des maux de tête et asthénies, parmi les groupes vaccinés et les groupes contrôles. La douleur au site d'injection variait de 83,0 à 93,4% pour les groupes vaccinés par Gardasil® et Cervarix®, et de 75,5 à 87,25% dans les groupes témoins [133, 134, 137, 138]. Les maux de tête et asthénies ont été rapportés dans chaque groupe pour 50 à 60% des participants. Ces effets sont décrits comme transitoires, spontanément résolutifs et ne présentent pas d'augmentation avec le nombre de doses de vaccin administrées.

Les auteurs concluent sur les bons profils de sécurité des deux vaccins, ainsi que sur leur grande efficacité dans la prévention des infections anogénitales et des maladies néoplasiques imputables aux virus HPV ciblés par les vaccins.

En 2012 l'étude de Chao *et al.* [139], réalisée dans le cadre du PGR européen, est une étude de cohorte, menée dans les bases de données de la Kaiser permanente de Californie (assurance santé). 189 629 femmes ont été suivies durant 180 jours après chaque dose de vaccin administrée. La période étudiée s'étend d'août 2006 à mars 2008. Les maladies auto-immunes concernées par les analyses sont au nombre de 16 (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile, diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, sclérose en plaques, encéphalomyélite aiguë disséminée, démyélinisation, autre atteinte démyélinisante centrale, syndrome de Guillain-Barré, neuromyéélite optique, névrite optique, uvéite). L'analyse des dossiers pour la vérification du diagnostic de la déclaration de maladie auto-immune s'est faite par un comité d'experts, extérieur à l'étude et à l'équipe de chercheurs. L'incidence de chacune de ces maladies au sein de la cohorte de femmes vaccinées a été comparée à l'incidence au sein d'une population de femmes non vaccinées. Une seule association significative a été retrouvée, pour la thyroïdite d'Hashimoto : IRR 1,29 (1,08-1,56), mais non retenue après analyse des dossiers, notamment pour des arguments biologiques et des raisons temporelles. En effet les auteurs affirment que les dates de déclarations de la maladie étaient distribuées de façon aléatoire par rapport aux dates de vaccination, et que plusieurs cas ont probablement été préexistants au moment de la vaccination.

En 2012 une étude, a été demandée par la Food and Drug Administration (FDA) [140]. Il s'agit de la même cohorte que celle de l'article de Chao *et al.* [139] (346 972 doses chez 189 629 femmes vaccinées). Les consultations aux urgences et les hospitalisations après vaccination ont été analysées (intervalle de risque : 1 à 60 jours, 1 à 14 jours et jour de la vaccination), dans une cohorte de filles vaccinées avec une période de comparaison à distance de la vaccination (intervalle de comparaison : 180 jours).

Après revue des dossiers médicaux, les auteurs ont retenu une augmentation du risque de syncope le jour de la vaccination, OR : 6.0 (IC<sub>95%</sub> [3,9 ; 9,2]) ainsi qu'une augmentation des infections cutanées pour la période 1 à 14 jours, OR : 2.0 (IC<sub>95%</sub> [1,4 ; 2,9]).

Les résultats ont montré une augmentation significative de plusieurs signes ou maladies de gravité faible. Ces résultats sont en accord avec les données disponibles sur le vaccin. En revanche, l'étude n'a pas mis en évidence une augmentation des risques d'effets secondaires non décrits dans le RCP.

En 2013, les travaux de Grimaldi-Bensouda *et al.* [141], faisant également partie du PGR européen, rapporte une étude cas- témoin menée au sein du « Pharmacoepidemiologic General Research Extension ». Ce PGR est un programme qui recrute en continu dans des centres hospitaliers, des cas, de diverses maladies et des témoins en médecine générale.

Le recueil des données s'est fait sur la période de décembre 2007 à Avril 2011. Les sujets inclus pour cette étude étaient des femmes de 14 à 26 ans, vivant en France, diagnostiquées de l'une des six maladies auto-immunes suivantes : purpura thrombopénique idiopathique (PTI), démyélinisation centrale et sclérose en plaques (SEP), syndrome de Guillain-Barré, connectivites (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile), diabète de type 1, thyroïdite auto-immune. 211 cas ont été appariés à 875 témoins. Les auteurs ont collecté les informations concernant la vaccination par Gardasil® de chaque sujet, grâce aux dossiers médicaux, puis des entretiens téléphoniques ont permis de confirmer ces informations (95,9% de concordances entre dossiers et déclarations).

Pour l'ensemble des maladies auto-immunes étudiées l'OR obtenu était de 0,9 (IC<sub>95%</sub> [0,5-1,5]). Les OR propres à chaque maladie étaient respectivement, de 1.0 (IC<sub>95%</sub> [0.4-2.6]) pour le PTI, 0.3 (IC<sub>95%</sub> [0.1-0.9]) pour la SEP, 0.8 (IC<sub>95%</sub> [0.3-2.4]) pour le connectivites et 1.2 (IC<sub>95%</sub> [0.4-3.6]) pour le diabète de type 1. Concernant le syndrome de Guillain-Barré ou les thyroïdites auto-immunes, il n'y avait pas de cas exposés.

Aucune association significative entre vaccination avec le Gardasil® et incidence de maladie auto-immune n'a été mise en évidence par les auteurs.

Une étude de cohorte de 2013 a été menée chez les jeunes filles âgées de 10 à 17 ans du Danemark et de Suède sur la période de 2006 et 2010, à partir des bases de données médicales fournies par les instituts de santé publique danois et suédois [142]. L'objectif des auteurs était d'évaluer le risque d'effet secondaire grave lié au vaccin quadrivalent anti HPV. La cohorte était de 997 585 sujets, parmi lesquels 296 826 ont reçu un total de 696 420 doses du vaccin (soit environ 2,3 doses/sujet). Vingt-trois maladies auto-immunes ont été étudiées, ainsi que des maladies neurologiques et les thromboses veineuses.

A l'exception de trois évènements, aucune association significative entre exposition au vaccin et maladies auto-immunes, maladies neurologiques ou thromboses veineuses n'a été mise en évidence. Ces trois maladies sont la maladie de Behçet, le syndrome de Raynaud et le diabète de type 1, pour lesquelles les analyses ont montré une association significative. Cependant des analyses ultérieures sur ces trois signaux ont écarté une relation causale, notamment à cause de la distribution aléatoire des évènements dans le temps après la vaccination.

En conclusion, cette large étude de cohorte n'a pas montré de preuve d'une association entre exposition au vaccin quadrivalent et effets secondaire grave (maladie auto-immune, neurologique ou thrombose veineuse).

L'article d'Angelo *et al.* publié en 2014, présente une analyse « poolée » des données issues de 42 études cliniques terminées et en cours (de 2007 à 2011) conduites dans 40 pays différents. L'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi du Cervarix® [143].

Le nombre total de sujets inclus dans l'étude était 57 580, dont 31 173 adolescentes et jeunes femmes d'âge médian 22 ans ayant reçu au moins une dose de Cervarix®, 2166 ayant reçu Cervarix® co-administré avec un autre vaccin et 24 241 contrôles. Les évènements indésirables inattendus ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection. Quant aux potentiels cas graves rapportés incluant les maladies auto-immunes, ils ont fait l'objet d'une surveillance jusqu'à la fin des études.

L'incidence des effets secondaires légers à modérés sur la période des 30 jours après la vaccination était équivalente à l'incidence dans les groupes contrôles (respectivement de 30,8% et 29,7%) (figure 18).

Concernant les effets secondaires graves pendant la totalité de la période d'étude, les incidences étaient aussi équivalentes entre les différents groupes (7,9%/9,3%).

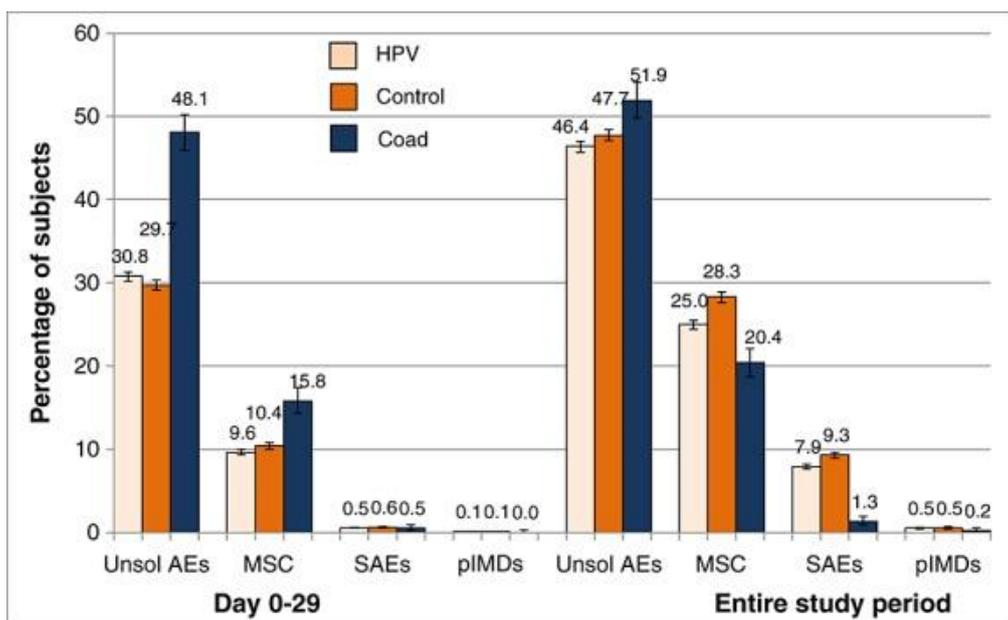


Figure 18 : Pourcentage (IC<sub>95%</sub>) de femmes ayant rapporté un effet secondaire léger ou modéré (AEs), un effet secondaire grave (SAEs) et une maladie auto-immune potentiellement induite par la vaccination (pIMDs), dans les 30 jours et sur toute la période d'étude. [143]

L'incidence et la distribution des effets secondaires étaient similaires parmi les sujets vaccinés par Cervarix® et au sein du groupe contrôle.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence un nouveau risque lié à cette vaccination et sont en accord avec les données publiées sur le bon profil de sécurité de la vaccination. En conclusion de cet article, le bon rapport bénéfice/risque du vaccin est mis en avant.

En 2014 une autre étude présente un bilan des données issues du réseau de pharmacovigilance du Royaume Uni, durant la période de 2007 à 2011, incluant la surveillance renforcée mise en place lors des deux années du programme national de vaccination (2008 à 2010) [144].

Aucune association significative entre vaccination et déclaration de maladie auto-immune n'a été mise en évidence. Les auteurs concluent que le vaccin présente un bon profil de sécurité ainsi qu'un rapport bénéfice/risque satisfaisant.

L'étude française publiée en 2015, réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie et mise en place dans le cadre du PGR national, a porté sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans [129]. Les conclusions officielles montrent que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) par Gardasil® ou Cervarix® n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies auto-immunes, confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale.

Cependant, une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV apparaît possible. Ce syndrome a déjà été identifié dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit. Ses conséquences sont limitées (1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées). En prenant en compte la rareté de cette maladie, les deux institutions (ANSM et Assurance Maladie) estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfico-risque pour les vaccins concernés. En effet, les bénéfices attendus de cette vaccination en termes de santé publique restent bien plus importants que les risques auxquels elle peut exposer.

#### V.2.2. Efficacité des vaccins remise en cause

En 2016, une revue de la littérature a été réalisée partir des bases de données PubMed et Embase pour trouver toutes les études observationnelles ayant évalué l'efficacité ou l'impact de la vaccination quadrivalente anti-HPV sur les maladies à HPV (verrues anogénitales, cancer du col, lésions précancéreuses) [145].

La période étudiée s'étend de janvier 2007 à février 2016 et 58 publications ont été sélectionnées puis analysées.

Sur la période évaluée, les infections à HPV-6/11/16/18 ont été réduites approximativement de 90% en Australie, Europe, Amérique du Nord et Nouvelle Zélande. Les anomalies cytologiques de bas grade du col utérin ont diminué d'environ 45%, et les anomalies cervicales de haut grade histologiquement prouvées d'environ 85%. Par exemple, en Australie et au Danemark, où les programmes de vaccination ont réussi à mettre en place une couverture vaccinale importante, des réductions de près de 57% des lésions CIN2\* et 80% des CIN3\* ont été rapportées chez les plus jeunes cohortes vaccinées [145].

---

\* Voir Tableau 8 : Classification des lésions

Concernant le cancer du col de l'utérus, les données n'ont pas pu être identifiées en raison du trop long délai d'apparition de la maladie.

Ces résultats confirment les prévisions faites par Regan *et al.* en 2007 [146].

En, effet, après avoir développé un modèle dynamique pour évaluer l'intérêt de la vaccination HPV en Australie, ne prenant en compte qu'un seul génotype (HPV 16), les auteurs ont prédit qu'avec une couverture vaccinale de 80 % des filles à l'âge de 12 ans, la vaccination peut permettre de réduire la prévalence du HPV 16 de 60 % à 100 % dans la population féminine vaccinée et de 7 à 31 % dans la population féminine non vaccinée [146].

### V.2.3. Vaccination chez les hommes

L'efficacité de la vaccination pour la prévention des lésions anales, précancéreuses et cancéreuses chez les deux sexes, a été reconnue par les agences réglementaires le 6 juin 2014 [147].

Quelques pays dans le monde ont introduit la vaccination des garçons dans le calendrier vaccinal.

Dans ce contexte, le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi pour évaluer l'opportunité d'instaurer une stratégie de protection des garçons contre les infections HPV et leurs conséquences.

Chez l'homme, la relation causale est reconnue par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) entre l'infection par HPV 16 et la survenue de cancers de l'anus, du pénis, et certains cancers de la sphère ORL [148]. On estime qu'en Europe la proportion de cancers attribuables aux HPV s'élève à 0,7 % chez les hommes (versus 4,5 % chez les femmes) [149].

Après synthèse des éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV universelle chez les garçons (annexe 9) [147], le HCSP considère que:

- l'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV. Sachant qu'une couverture vaccinale élevée chez les femmes procure une protection indirecte chez les hommes hétérosexuels.

L'obtention de la couverture vaccinale souhaitée (au moins 60 % à échéance du Plan cancer en 2019) passe nécessairement par la mise en place d'un programme organisé de vaccination permettant de toucher toutes les catégories socio-économiques.

- dans le contexte actuel de la vaccination HPV en France, la vaccination universelle des garçons selon des modalités comparables à celles des filles n'est pas pertinente d'un point de vue santé publique, pour les raisons suivantes : les condylomes ne constituent pas un problème de santé publique (incidence modérée ; absence de gravité), le cancer anal reste rare (incidence faible notamment chez les hommes hétérosexuels).

- la protection des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes est nécessaire : ils sont exposés à un risque plus élevé de cancer anal et ils ne bénéficient pas de la protection indirecte de la vaccination des filles. Par contre, il existe une difficulté à atteindre ces personnes avant qu'elles ne soient infectées.

C'est pourquoi le HCSP a émis en 2016 les recommandations suivantes : un accès au vaccin HPV doit être proposé dans les Cegidd (centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic) et dans les centres de vaccination aux hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (limite des études de phase III). De plus, cette possibilité d'accès doit être relayée par des campagnes d'information adaptées.

### V.3. Conclusion

Le recul est de près de 10 ans pour l'utilisation de ces vaccins dans le monde et plus de 170 millions de doses ont été délivrées. Les taux de notification d'effets indésirables étaient estimés en 2014 entre 2 et 5/10 000 doses et entre 0,7 et 0,8/10 000 doses pour les cas graves [112]. Majoritairement, les effets rapportés au niveau mondial sont une douleur au site d'injection, des céphalées, des vertiges, des nausées et une fièvre bénigne et transitoire.

Concernant les cas rapportés de manifestations auto-immunes, sans preuve de lien de causalité avec le vaccin, faisant l'objet d'une grande attention médiatique au niveau national, leur nombre reste faible et inférieur à celui observé dans la population générale. En France, il correspond à 160 cas notifiés pour plus de 5,8 millions de doses délivrées parmi lesquels ont été dénombrés 24 cas de sclérose en plaques survenus chez des patientes d'âge moyen de 18 ans [112].

La probable augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV n'est pas niée. En effet elle apparaît dans l'AMM du Gardasil®. Ce risque non prouvé (hypothétique) d'apparition de ce syndrome qui, compte tenu de la rareté de la maladie est très limité, n'a pas entraîné la remise en cause du profil de sécurité du vaccin. Les bénéfices attendus sont largement supérieurs aux risques théoriques liés au vaccin [129].

Les données provenant des systèmes de surveillance sanitaire ainsi que de la majorité des données issues de la littérature n'ont pas montré d'argument valable pour remettre en cause les profils de sécurité des vaccins.

Pour pouvoir espérer un impact significatif de la vaccination sur l'incidence du CCU, une couverture vaccinale suffisante parmi les jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle doit être atteinte et maintenue.

Connaître l'impact de cette vaccination sur le cancer du col utérin, sur les lésions précancéreuses et les condylomes, c'est permettre de saisir l'intérêt de cette vaccination. C'est pourquoi les professionnels de santé ont un rôle primordial car les parents réclament une information fiable, claire et accessible sur ce vaccin.

## VI. Rôle du pharmacien d'officine

La vaccination est marquée par une crise de confiance.

Une étude publiée en août 2016 menée par le Vaccine Confidence Project à la London School of Hygiene & Tropical Medicine [150] a été réalisée auprès de plus de 65 000 personnes dans 67 pays. Il en résulte des divergences importantes d'opinions concernant la sécurité des vaccins selon les différentes régions du monde (figure 19). L'Europe apparaît comme la région du monde la plus sceptique vis-à-vis des vaccins, tout particulièrement la France et l'Italie, à la différence des pays d'Europe du nord moins inquiets sur ce sujet. La France, avec 41% de la population qui remet en question la sécurité des vaccins, est le pays le plus réticent du monde vis-à-vis de la vaccination, la moyenne mondiale étant de 12 %.

Les auteurs expliquent ce manque de confiance par la succession de polémiques qui a eu lieu, particulièrement avec les adjuvants aluminiques, les vaccins contre le virus de l'Hépatite B et contre les Papillomavirus humains, ainsi qu'à la méfiance médiatisée de certains professionnels de santé quant à l'utilité de certains vaccins.

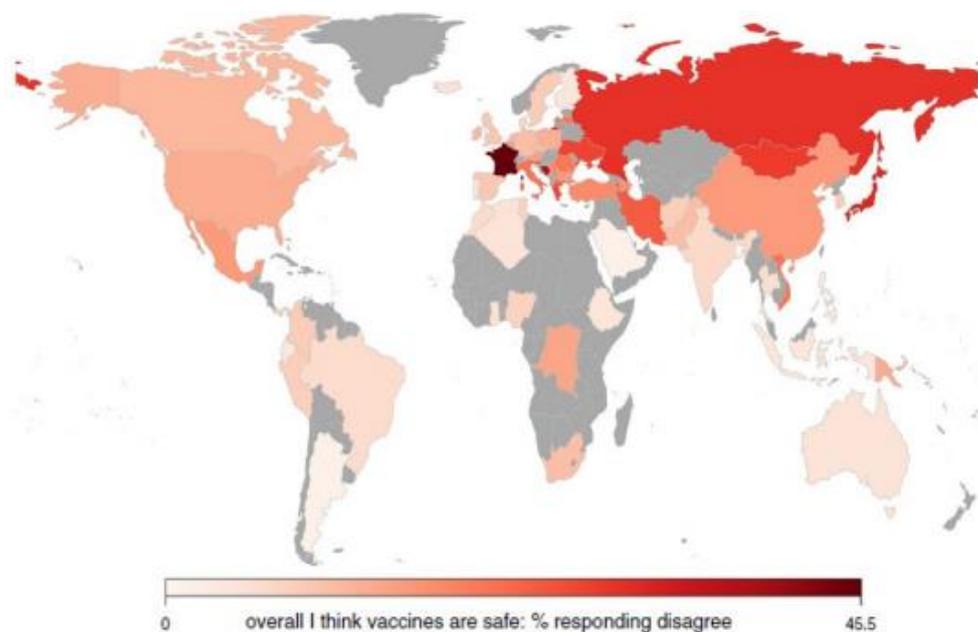


Figure 19 : Comparaison de la confiance en la sécurité des vaccins dans le monde. [150]

Le danger principal lié à cette réticence envers la vaccination, est de voir apparaître des diminutions des couvertures vaccinales et donc la ré-émergence de certaines maladies dont l'incidence était bien contrôlée. Ce fut notamment le cas de la rougeole il y a quelques années. En 2007, le nombre de cas ne s'élevait qu'à 40 sur le territoire français. Entre 2008 et 2012, près de 23.000 cas de rougeole ont été notifiés dont environ 1500 hospitalisations. En cause, une réduction extrêmement importante de la couverture vaccinale consécutive à la publication d'un article faisant croire à un lien entre vaccin contre la rougeole et autisme. De toutes les recherches réalisées par la suite, aucune n'a confirmé ce lien.

L'importance de se faire vacciner est bien comprise au sein de la population, mais l'inquiétude quant à la sécurité est le frein principal (figure 20).

#### Interactive Country Data Viewer

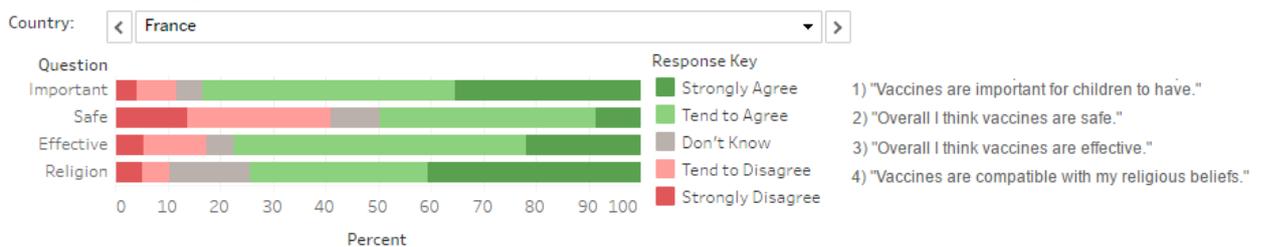


Figure 20 : Opinion des français sur l'importance, la sécurité, l'efficacité et la compatibilité avec la religion de la vaccination. [151]

Cela met en évidence le rôle fondamental des professionnels de santé, pour améliorer la confiance du grand public envers la sécurité des vaccins.

L'implication du pharmacien d'officine dans la promotion de la vaccination est d'autant plus importante que la majorité des personnes réticentes n'est pas sortie du système de santé. Ces personnes sont en contact régulier avec des professionnels de santé et donc avec le pharmacien et son personnel [2].

L'adoption d'une démarche pédagogique avec ces personnes est nécessaire pour continuer la lutte vaccinale et ne pas faire face à un retour d'anciennes épidémies aujourd'hui bien contrôlées.

Le rôle d'acteur de la vaccination pour le pharmacien d'officine est d'autant plus complexe qu'il n'existe pas un moyen unique et simple de convaincre les patients. Il peut arriver de se retrouver démuni face aux arguments d'un patient réticent. En effet la démarche adoptée doit être propre à chaque cas. Le pharmacien doit constamment s'adapter et adapter son discours à la personne qui lui fait face.

Par exemple, pour une partie des réticents, il est primordial de ne pas adopter une posture paternaliste, ou menaçante en énumérant les risques possibles, sous peine de voir son interlocuteur se braquer. Pour d'autres, le besoin d'avoir des réponses claires peut se faire sentir, notamment pour des personnes qui doutent et qui recherchent de données scientifiques fiables.

La réussite dans cette tâche pourra passer par une multitude de moyens différents :

- Des techniques de communication peuvent être utilisées afin de déceler les vraies raisons qui freinent un patient à se faire vacciner (lui ou ses enfants). Ce qui permettra par la suite au pharmacien d'être plus convaincant et d'avoir plus d'impact dans la décision finale de son patient. Le mode de communication peut permettre un échange beaucoup plus constructif et ce de façon très simple. Par exemple : tenter de négocier avec la patient plutôt que le sermonner, éviter de l'interrompre, de le menacer ou de lui faire peur, de le contredire, ne pas utiliser des termes trop techniques ou encore poser des questions fermées. Un travail sur la méthode de communication est nécessaire pour parvenir à redonner confiance dans la vaccination et dans les arguments du pharmacien.
- L'idée d'entretiens « vaccination » ou encore « motivationnels » au sein de l'officine peut aussi être envisagée, au même titre que les entretiens thérapeutiques déjà mis en place dans certaines pharmacies.

Dans tous les cas de figure, le pharmacien a besoin d'avoir à disposition un argumentaire scientifique clair et précis. Dans le tableau 9, élaboré sur la base des données scientifiques publiées, sont proposés des exemples d'arguments qui peuvent être utilisés en fonction des polémiques.

Tableau 9 : Synthèse des arguments possibles, en fonction des polémiques.

| <b>Polémique :</b>              | <b>Arguments scientifiques :</b>   |
|---------------------------------|--|
| Adjuvants aluminiques           | Recul important sur leur utilisation depuis 80 ans   |
| Toxicité                        | -L'aluminium est présent de manière ubiquitaire dans l'environnement, l'alimentation (ex : 5 mg pour 100 g de chocolat, ...) et les cosmétiques.<br>-La quantité d'aluminium apportée par la vaccination est en dessous des recommandations faites par l'OMS (< <b>0,85 mg</b> ).  |
| Maladies auto-immunes           | -Incidence identique chez les personnes vaccinées ou non vaccinées.<br>-Un terrain immunologique prédisposé et une stimulation du système immunitaire sont nécessaires pour déclencher la maladie.<br><b>-Pas de lien de causalité établi dans les études scientifiques disponibles.</b>   |
| Myofasciite à macrophages       | - Symptômes aspécifiques et communs à de nombreuses maladies.<br><b>- Aucune étude disponible n'a pu conclure qu'il existait un lien entre la lésion histologique, la maladie et la vaccination.</b>   |
| Vaccins contre l'hépatite B     | Seuls vaccins officiellement reconnus pour réduire l'incidence d'un cancer.<br>Vaccins contre une IST  |
| Maladies démyélinisantes et SEP | - Incidence identique chez les personnes vaccinées ou non vaccinées.<br>- Pas de lien établi dans les études publiées.<br><b>- Ne pas être vacciné entraîne un risque pour la santé largement supérieur au risque hypothétique lié au vaccin.</b>  |
| Vaccins contre les HPV          | Au sein de la population, 70 % des adultes sont infectés au moins une fois dans leur vie par un HPV.<br>Près de 100% des cas de cancer du col utérin (CCU) sont attribuable aux HPV.<br>Dans le monde le CCU est le quatrième cancer le plus fréquent.   |
| Efficacité                      | - Réduction de 90% des infections à HPV 6/11/16/18 entre 2007 et 2016.<br>- Les anomalies cytologiques de bas grade du col utérin ont diminué d'environ 45%, et les anomalies cervicales de haut grade histologiquement prouvées d'environ 85%.  |
| Maladie démyélinisante et SEP   | -Incidence identique chez les personnes vaccinées ou non vaccinées.<br>-Pas de lien établi dans les études publiées.<br>-L'hypothèse d'un lien entre syndrome de Guillain-Barré et vaccin n'est pas écartée. Elle figure dans l'AMM du Gardasil®. Cependant, ce risque n'est pas prouvé et représenterait 1 à 2 cas /100 000.<br><b>C'est pourquoi les bénéfices attendus de la vaccination sont largement supérieurs au risque hypothétique d'effets indésirable.</b> |

## Conclusion

Les controverses et polémiques concernant la vaccination semblent de plus en plus fréquentes. Entre, « risques pour la santé », « effets secondaires », pénurie de vaccins, et propos alarmistes et anxiogènes de certains professionnels de santé, il est difficile d'être certain de la fiabilité des informations diffusées, *via* internet et autres médias.

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des données scientifiques publiées concernant les trois plus importantes controverses vaccinales, en termes de fréquence et d'impact sur les taux de couvertures vaccinales. Ces dernières sont : la sécurité d'utilisation des adjuvants aluminiques, les vaccinations contre l'hépatite B et les infections à papillomavirus.

Un effort important a été mis en œuvre pour tenter d'adopter une posture impartiale tout au long de l'analyse des données issues de la littérature, afin de pouvoir émettre des conclusions crédibles et dignes de confiance.

L'hypothèse de possibles effets secondaires, très rares mais graves suggère de ne pas banaliser la vaccination. C'est pourquoi les vaccins et les politiques vaccinales font l'objet de surveillances très étroites au sein des instances nationales de santé (notamment grâce aux PGR).

Les données de la littérature sont rassurantes quant à l'utilisation des adjuvants aluminiques. Leur ancienneté d'utilisation et l'absence de preuve scientifique apportée aux controverses les concernant sont des arguments importants pour continuer de les utiliser.

Concernant la vaccination contre l'hépatite B, l'ensemble des données actuelles est rassurant quant à la sécurité d'utilisation des vaccins. Même s'il est impossible de trancher clairement, il n'y a pas de donnée épidémiologique publiée qui prouve l'augmentation du risque de survenue d'une maladie démyélinisante avec le vaccin anti-VHB. Il n'existe pas non plus d'argument physiologique et immunologique concernant cette association.

Pour ce qui est des vaccins contre les HPV, le nombre de cas de manifestations auto-immunes (décrits sans preuve de lien de causalité avec le vaccin) reste faible et inférieur à celui observé dans la population générale. La probable augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination contre les infections à HPV n'est pas niée. En effet elle apparaît dans

l'AMM du Gardasil®. Ce risque non prouvé reste hypothétique et reste très limité compte tenu de la rareté de la maladie. Cela n'a donc pas entraîné la remise en cause du profil de sécurité du vaccin. En effet les bénéfices attendus sont largement supérieurs aux risques théoriques liés au vaccin.

Les données provenant des systèmes de surveillance sanitaire ainsi que de la majorité des données issues de la littérature n'ont pas montré d'argument valable pour remettre en cause les profils de sécurité des vaccins. Ce qui permet d'affirmer que la balance bénéfice/risque de la vaccination est largement positive. En d'autres termes, l'absence de vaccination entraîne des risques pour la santé des individus et pour la santé publique, largement supérieurs aux risques hypothétiques d'effets indésirables qui seraient liés aux vaccins.

L'importante crise de confiance actuelle que traverse la vaccination entraîne un danger, à la fois individuel et collectif. En effet, le comportement des réticents qui consiste à ne pas faire vacciner leur enfant (ou eux-mêmes), fait encourir un risque de contracter la maladie à l'individu. Quant aux risques pour la santé publique, ils s'expliquent par la diminution des couvertures vaccinales. En conséquence, les efforts des campagnes de vaccination ayant pour but d'éradiquer les maladies qu'elles ciblent, se voient entravés. De plus le risque de voir réapparaître d'anciennes épidémies aujourd'hui bien contrôlées et souvent oubliées est de plus en plus important.

C'est pourquoi le rôle des professionnels de santé est primordial pour promouvoir la vaccination en délivrant un message consensuel. Le pharmacien d'officine peut et doit être un acteur primordial dans cette tâche. En effet, c'est le professionnel de santé de premier plan, le plus facilement accessible pour les patients et le plus fréquemment consulté. Pour répondre aux interrogations et faire face aux doutes du grand public concernant les vaccins, il est nécessaire d'adopter une démarche pédagogique, basée sur des connaissances scientifiques claires, fiables et à jour, issues de la littérature. De plus des efforts d'adaptation du discours et de la méthode de communication, en fonction des freins rencontrés, sont indispensables.

## Bibliographie

[1] ANSM, « Procès-verbal du séminaire du Conseil d'administration du 13 février 2014 »,

[en ligne]

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/072a52256386befe99b9fbdaa74ef2ba.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/072a52256386befe99b9fbdaa74ef2ba.pdf), consulté le 18/06/2016.

[2] Wei F, Mullooly JP, Goodman M, *et al.* « Identification and characterization of vaccine refusers », *BMC Pediatr*, 2009 ; vol 9, p.18.

[3] Thucydide. « Histoire de la guerre du Péloponnèse », 4231 avant J.-C. Belles lettres, Paris, 2009 ; Livre 2, Chap- LI.

[4] Neeham J. « China and the origins of immunology », *Centre of Asian Studies, East Horiz.* 1980 ; vol. 19, n°1, p. 6-12.

[5] Seth C. « Les rois aussi en mouraient : Les Lumières en lutte contre la petite vérole », Desjonquères, Paris, 2008 ; 476p.

[6] Voltaire. « Sur l'insertion de la petite vérole », Texte de la XI<sup>e</sup> lettre philosophique, 1734. Flammarion, Paris, 1999.

[7] Fontenelle, Dortous de Mairan, Grandjean de Fouchy, Condorcet. « Histoire de l'Académie Royale des Sciences de Paris », p. 1-45, 1760 (1766) ; édité dans *Die Werke von Daniel Bernoulli*, Band 2, Birkhäuser, 1982 ; p.235-267.

[8] Balaguer Perigüell E, Ballester Añon R. « En el nombre de los Niños », 2003 ; p.21. [en ligne]

[http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/en\\_el\\_nombre\\_de\\_los\\_ninos-completo.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/en_el_nombre_de_los_ninos-completo.pdf), consulté le 04/05/2016.

[9] Baron J. « The life of Edward Jenner », Henry Colburn, Londres, 1827 ; vol 1.

[10] Jenner E. « An inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinae, a disease discovered in some of the western countries of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of Cow Pox », Sampson Low, Londres, 1798 ; 29, p.193-199.

[11] Carnot H. « Essai de mortalité comparée avant et depuis l'introduction de la vaccine en France », 1849. [en ligne] <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k54482808>, consulté le 02/02/2016.

[12] Mercer AJ. « Smallpox and Epidemiological-Demographic Change in Europe: The Role of Vaccination », *Population Studies*, 1985 ; vol.39, n°2, p. 287-307.

[13] Moulin AM. « L'Aventure de la vaccination », Fayard, Paris, 1996 ; 498p.

[14] Fenner F, Henderson D.A, Arita I, *et al.* « Smallpox and its eradication », OMS, 1988 ; p.393-419.

[15] Candau, Gomes M. « Activité de l'OMS en 1967 : rapport annuel du Directeur général à l'Assemblée mondiale de la Santé et aux Nations Unies », OMS, 1968.

[16] Arita I. « Standardization of smallpox vaccines and the eradication programme - a WHO perspective. », *Dev Biol Stand*, 1999 ; vol.100, p.31-7.

[17] Jenner E. « The origin of the vaccine inoculation », Londres, 1801 ; [en ligne] <http://www.jameslindlibrary.org/jenner-e-1801/>, consulté le 10/05/16.

[18] Cadeddu A. « Pasteur et Le Choléra des poules : révision critique d'un récit historique ». *History and Philosophy of the Life Sciences*, Naples, 1985 ; 7.1, p.87-104.

[19] Pasteur Louis. « Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules », *Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 1880 ; 90, p.239-248.

[20] Chamberland C, Roux E. « Sur l'atténuation de la virulence de la bactériidie charbonneuse sous l'influence des substances antiseptiques », Comptes Rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, 1883 ; 96, p.1088-1091 et p.1401-1412.

[21] Cadeddu A. « Les vérités de la science. Pratique, récit, histoire : le cas Pasteur », Leo Olschki, Florence, 2005 ; 282p.

[22] Decourt P. « A propos d'un centenaire : erreurs types de raisonnement en médecine », Histoire des sciences médicales, 1986 ; p.249-256. [en ligne]  
<http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1986x020x003/HSMx1986x020x003x0249.pdf>, consulté le 16/05/2016.

[23] Institut Pasteur. « Louis Pasteur et la vaccination contre la rage », 2016 ; [en ligne]  
<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/la-rage-dossier-presse/louis-pasteur-et-la-vaccination-contre-la-rage>, consulté le 08/04/16.

[24] OMS. « Immunization, Vaccines and Biologicals ; Typhoid », 2015 ; [en ligne]  
<http://www.who.int/immunization/diseases/typhoid/en/>, consulté le 12/05/2016.

[25] Eberth CJ. « Organisms in the internal organs in cases of Typhus abdominalis », Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, 1880 ; vol.81, p.58–74.

[26] Gaffky G. « Zur Aetiology des Abdominaltyphus », Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, Berlin, 1884 ; vol.2, p.372-420.

[27] Rasmussen A. « À corps défendant : vacciner les troupes contre la typhoïde pendant la grande guerre », Corps, 2008/2, n° 5, p.41-48.

[28] Roux E, Yersin A. « Contribution à l'étude de la diphtérie », Annales de l'institut Pasteur, 1888 ; 2, p.629-661.

- [29] « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901 », Fondation Nobel, 2010 ; [en ligne] [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1901/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/), consulté le 21/04/16.
- [30] Guérin C. « Le BCG et la prévention de la tuberculose », Atomes, 1948 ; 27, p.183-188.
- [31] Moulin A-M. « L'Aventure de la vaccination », Fayard, Paris, 1996 ; p.224.
- [32] WHO. « Requirements for dried BCG vaccine » Technical Report, 1979 ; series 638, p. 116-147.
- [33] Gheorghiu M, Augier J, Lagrange PH. « Maintenance and control of the French BCG strain 1173P2 (Primary and secondary seed-lots) », Bulletin Institut Pasteur, 1983 ; 81, p.281-288.
- [34] OMS. « Tuberculose », Aide-mémoire N°104, Mars 2016 ; [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>, consulté le 12/07/16.
- [35] OMS. « Tuberculose », Aide-mémoire N°194, Mai 2015 ; [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/>, consulté le 12/07/16.
- [36] Clements CJ, Hussey GD. « Global Epidemiology of Infectious Diseases », OMS, 2004 ; 4, p.75-110.
- [37] Strebel PM, Cochi SL, Hoekstra E, *et al.* « A world without measles », J Infect Dis, 2011 ; 204, 1:S1-3.
- [38] Simons E, Ferrari M, Fricks J, *et al.* « Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data », Lancet, 2012 ; vol.379, p.2173-2178.
- [39] European center for disease prevention and control (ECDC). « Surveillance report : Measles and rubella monitoring », Octobre 2013.

[40] Cutts FT, Grabowsky M, Markowitz LE. « The effect of dose and strain of live attenuated measles vaccines on serological responses in young infants », *Biologicals*, 1995 ; vol.23, p.95-106.

[41] OMS. « Poliomyélite », Aide-mémoire N°11, Avril 2016; [en ligne]  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/fr/>, consulté le 19/07/16.

[42] Inpes. « Principes et bases immunologiques de la vaccination », Guide des vaccinations, 2012 ; [en ligne]  
[http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012\\_Principes\\_et\\_bases\\_immunologiques\\_de\\_la\\_vaccination.pdf](http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Principes_et_bases_immunologiques_de_la_vaccination.pdf), consulté le 20/09/16.

[43] Collège des Enseignants d'Immunologie. « Immunologie fondamentale et immunopathologie », Elsevier Masson, Paris, 2013 ; 280p.

[44] Site Ameli.fr. « Le point sur le calendrier des vaccinations 2016 et sur la prise en charge des vaccins », Article mis à jour le 19 avril 2016 ; [en ligne]  
<http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/la-vaccination.php>, consulté le 23/05/16.

[45] Inserm. « Vaccins et vaccination », [en ligne]  
<http://recetteigp.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>, consulté le 11/01/15.

[46] Baker JP. « The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986 », *Vaccine*, 2003 ; p.21, p.4003-4010.

[47] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, *et al.* « Macrophagic myofasciitis: an emerging entity », Groupe d'Études et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) ; *Lancet*, 1998 ; vol.352, n°9125, p.347–352.

[48] Sugarman JD. « Cases in Vaccine Court - Legal Battles over Vaccines and Autism », *N Engl J Med*, 2007 ; vol.357, p.1275-1277.

[49] Glenny AT, Pope CG, Waddington H, *et al.* « Immunological notes. XVI1–XXIV », *J. Pathol. Bacteriol*, 1926 ; vol.29, p.31–40.

[50] Bégué P. « Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ? » Académie nationale de médecine, Commission VII, séance du 26 juin 2012.

[51] ANSM. « Procès-verbal du séminaire du Conseil d'administration du 13 février 2014 »

[en ligne]

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/072a52256386befe99b9fbdaa74ef2ba.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/072a52256386befe99b9fbdaa74ef2ba.pdf), consulté le 18/06/2016.

[52] Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie. « Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 » Mars 2016.

[53] Groussin A. « Adjuvants et freins à la vaccination : revue d'une littérature et argumentaire », 2014. Thèse d'état : Médecine, Université Toulouse III, n°1031. 52p.

[54] Cadet L. « Granulomes post-vaccinaux persistants chez l'enfant et sensibilisation à l'aluminium par application de patchs anesthésiques : une étude cas-témoins prospective et multicentrique » 2014. Thèse d'exercice : Pharm., Université de Bordeaux II, n°98. 69p.

[55] Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, *et al.* « Lack of consistent relationship between quantity of aluminum in diphtheria–tetanus–acellular pertussis vaccines and rates of extensive swelling reactions », *Vaccine*, 2002 ; vol.20, p.44-47.

[56] Bégué P. « À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium », Communiqué de l'Académie nationale de médecine, séance du 9 octobre 2010.

[57] Gherardi RK, Authier FJ. « Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis : a recently identified condition ». *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2003 ; vol.23, p.699-712.

[58] Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, *et al.* « Aluminum assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminum containing vaccines in the Cynomolgus monkey », *Vaccine*, 2005 ; vol.23, p.1359-1367.

[59] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps). « Synthèse des débats de la séance extraordinaire du Conseil scientifique de l'Afsaps du 5 mai 2004 », [en ligne] [file:///C:/Users/sofiane/Downloads/conseil%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/sofiane/Downloads/conseil%20(1).pdf), consulté le 25/06/16.

[60] Fourier A, Depont F, Dureau C, *et al.* « Etude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages », CHU de Bordeaux, département de pharmacologie, rapport d'étude, 2003 ; [en ligne] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf), consulté le 26/06/16.

[61] Couette M, Boisse MF, Maison P, *et al.* « Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction ». *J Inorg Biochem*, 2009 ; vol.103, p.1571-78.

[62] Tomljenovic L., Shaw CA. « Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? », *J Inorg Biochem*, 2011; vol.105, p.1489-1499.

[63] Flarend RE, Hem SL, White JL, *et al.* « In vivo absorption of aluminium containing vaccine adjuvants using <sup>26</sup>Al », *Vaccine*, 1997 ; vol.15, p.1314-18.

[64] Keith LS, Jones DE, Chou CH. « Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations », *Vaccine*, 2002 ; vol.20, p.13-17.

[65] Mitkus RJ, King DB, Hess MA, *et al.* « Updated aluminium pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination », *Vaccine*, 2011 ; vol.29, p.9538-9543.

[66] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. « ASIA Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants », *J Autoimmun*, 2011 ; vol.36, p.4-8.

[67] Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, *et al.* « Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects », *J Autoimmun*, 2013 ; vol.47, p.1-16.

[68] Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. « Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence », *Lancet Infect Dis*, 2004 ; vol.4, n°2, p.84-90.

[69] Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, *et al.* « Corrigendum to “Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013 : Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects” [*J. Autoimmun.* 47C (2013) 1–16] », *J Autoimmun*, 2016 ; vol.72, p.126.

[71] Académie Nationale de Pharmacie. « Les adjuvants aluminiques : le point en 2016 » Rapport de mars 2016.

[72] Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. « The global impact of vaccination against hepatitis B : a historical overview », *Vaccine*, 2008 ; vol.26, p.6266–6273.

[73] OMS. « Hépatite B » Aide-mémoire n°204, juillet 2015 ; [en ligne] <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs204/fr/index.html>, consulté le 05/07/2016.

[74] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* « Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 », *Lancet*, 2012 ; vol.380, p.2095-2128.

[75] Bianchi V, Duployez N, El Anbassi S. « Bactériologie – virologie », De Boek, Paris, 2013 ; 173p.

[76] Centre didactique biotech, « Vaccination – Production de vaccins », [en ligne] <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3111-6-production-de-vaccins>, consulté le 02/12/16.

[77] Inserm. « Sclérose en plaques » Dossier d'information, [en ligne] <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>, consulté le 21/05/2016.

[78] Martínez-Sernández V, Figueiras A. « Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production » J Neurol, 2013 ; vol.260, n°8, p.1951-1959.

[79] Collège des enseignants de neurologie. « Sclérose en plaque », 2014 ; [en ligne] <http://www.cenneurologie.fr/2emecycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Scl%C3%A9rose%20en%20plaques/index.phtml>, consulté le 21/05/2016.

[80] D Lublin F. « Introduction aux formes évolutives de la SEP », MS in focus, Multiple sclerosis international federation, 2009 ; n°14, p.4-6.

[81] HAS. « Sclérose en Plaques », Guide - Affection de Longue Durée, 2006 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf), consulté le 09/06/2016.

[82] ANSM. « Commission Nationale de Pharmacovigilance - Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011 » Département de Pharmacovigilance, 2011 ; [en ligne] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf), consulté le 15/06/2016.

[83] Eckes S. « Vaccination et effets secondaires : Bénéfices, scandales, étude de cas » 2015. Thèse d'exercice : Pharm., Université de Strasbourg, n° 2034. 173p.

[84] Calès P. « Vaccination anti-hépatite B et risque de sclérose en plaques : études cas-témoins », *Gastroenterol Clin Biol*, 2001 ; vol.25, p.927-929.

[85] Inserm « Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement » Rapport, 1997 ; [en ligne] <http://hdl.handle.net/10608/205>, consulté le 15/06/2016.

[86] Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, *et al.* « Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. », *Am Journal of Epidemiol.* 1988 ; vol 127, n°2, p.337-352.

[87] Ascherio A, *et al.* « Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis », *N Engl J Med*, 2001 ; vol.344, p327-332.

[88] Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. « Central-nervous system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. », *Lancet*, 1991 ; vol.338, p.1174-1175.

[89] Kaplanski G, Retornaz F, Durand J, *et al.* « Central nervous system demyelination after vaccination against hepatitis B and HLA haplotype. » *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995 ; vol.58, n°6, p.758-759.

[90] ANSM, ANAES, Inserm. « Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux » Rapport d'orientation de la commission d'audition publique, 2004.

[91] HAS. « Sclérose en Plaques », Guide - Affection de Longue Durée, 2006 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf), consulté le 09/06/2016.

[92] Sadovnick AD, Scheifele DW. « School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis », *Lancet*, 2000 ; vol.355, p.549-550.

[93] Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, *et al.* « Premier épisode de démyélinisation du système nerveux central et vaccination contre l'hépatite B : étude cas-témoins pilote », *Rev Neurol (Paris)* 2000 ; vol.156, p.242-246.

[94] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, *et al.* « Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. », *N Eng J Med*, 2001 ; vol.344, p.319-326.

[95] Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, *et al.* « HB vaccination and first central nervous system demyelinating event : a case-control study. », *Neuroepidemiology*, 2002 ; vol.21, p.180–186.

[96] Hocine MN, Farrington CP, Touzé E, *et al.* « Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: Reanalysis of a case–control study using the self-controlled case series method. », *Vaccine*, 2007 ; vol.25, n°31, p.5938-5943.

[97] Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, *et al.* « Tutorial in Biostatistics : The self-controlled case series method. », *Stat Med*, 2006 ; vol.25, n°10, p.1768-1797.

[98] OMS. « Global Advisory Committee on Vaccine Safety », *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, June 2002 ; vol.77, p.389-404.

[99] DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, *et al.* ; Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. « Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. », *Archives of Neurology*, 2003 ; vol.60, p.504-509.

- [100] Chen RT, De Stefano F, Davis RL, *et al.* « The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA. », *Bull World Health Organ*, 2000 ; vol.78, p.186-194.
- [101] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, *et al.* « Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. », *Neurology*, 2004 ; vol.63, p.838–842.
- [102] Özakbas S, Idiman E, Yulug B, *et al.* « Development of multiplesclerosis after vaccination against hepatitis B : a study based on human leucocyte antigen haplotypes », *Tissue Antigens*, 2006 ; vol.68, n°3, p.235-8.
- [103] Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, *et al.* « Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood », *Neurology*, 2009 ; vol.72, p.873–880.
- [104] H.Wood. « Demyelinating disease: new study refutes link between vaccines and demyelination », *Nature Reviews Neurology*, 2014 ; vol.10, p.673.
- [105] Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, *et al.* « Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases », *JAMA Neurol*, 2014 ; vol.71, p.1506-13.
- [106] Marshall E. « A shadow falls on hepatitis B vaccination effort », *Science*, 1998 ; vol.281, p.630-631.
- [107] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, *et al.* « Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children », *N Engl J Med*, 1997 ; vol.336, p.1855-1859.
- [108] Roberts EA. « Why treat chronic hepatitis B in childhood with interferon A ? » *Gut*, 2000 ; vol.46, p.591-3.

[109] WHO, Department of Reproductive Health and Research. « Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health professionals », WHO/RHR/08.14, 2008 ; 16p.

[110] Peigue-Lafeuille H, Floret D. « Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus », Journal des anti-infectieux, Mars 2012 ; vol.14, n°1, p.42-49.

[111] Reiter PL, Brewer N. « Parents' health believe and HPV vaccination and their adolescent daughters », Soc sci med, Aout 2009 ; vol.69, p.475-480.

[112] Wafo E, Ivorra Deleuze D, Thuillier C, *et al.* « Estimation de l'évolution des connaissances sur les infections à papillomavirus (HPV) : résultats d'une enquête téléphonique », Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ; vol.39, p.305-309.

[113] Haut Conseil de la santé publique (HCSP), « Vaccination contre les infections à papillomavirus humain. Données actualisée. » Rapport de juillet 2014 ; [en ligne] [www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454), consulté le 11/07/2014.

[114] Walhart T. « Parents, adolescents, children and the human papillomavirus vaccine: a review », Int Nurs Rev, 2012 ; vol.59, n°3, p.305-311.

[115] Lenselink CH, Marloes MJ, Gerrits G, *et al.* « Parental acceptance of the human Papillomavirus vaccines. », Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008 ; vol.137, n°1, p.103 -107.

[116] Dempsey AF, Leah M, Abraham BS, *et al.* « Understanding the reasons why mothers do or do not have their adolescent daughters vaccinated against human papillomavirus. » Ann Epidemiol, 2009 ; vol.19, n°8, p.531-538.

[117] Rose SB, Lewton BA, Lanumata ST, *et al.* « Predictors of intent to vaccinate against HPV cervical cancer : a multi ethnic survey of 769 parents in new zeland. », N Z Med J, 2012 ; vol.125, n°1350, p.51-62.

[118] OMS, « Papillomavirus humain (HPV) et cancer du col de l'utérus » Aide-mémoire N°380, Mars 2015 ; [en ligne] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/fr/>, consulté le 09/08/16.

[119] Hughes CC, Jones AL, Feemster AK, *et al.* « HPV vaccine decision making in pediatric primary care: a semi-structured interview study. », BMC Pediatrics, 2011 ; vol.11, p.74.

[120] HAS. « Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col en France », Synthèse et Recommandations, Juillet 2010 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/questions\\_reponses\\_depistage\\_cancer\\_col.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/questions_reponses_depistage_cancer_col.pdf), consulté le 09/08/16.

[121] Alain S, Hantz S, Denis F. « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2010 ; vol.13, n°1, p.5-19.

[122] Duport N. « Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances », InVS, Actualisation 2008 ; [en ligne] [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3243](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3243), consulté le 03/09/16.

[123] Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, *et al.* « Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study », Int J Cancer, 2008 ; vol.122, n°2, p.428-32.

[124] HAS. « Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) », Juin 2013 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus), consulté le 03/09/16.

[125] Garnier A, Brindel P. « Les programmes de dépistage organisé du cancer col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013 », InVs, BEH, mai 2014 ; n°13-14-15.

[126] HAS. « Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France », Fiche de synthèse des recommandations en santé publique, Juillet 2010 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche\\_de\\_synthese\\_recommandations\\_depistage\\_cancer\\_du\\_col\\_de\\_luterus.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf), consulté le 03/09/16.

[127] HAS. « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer invasif du col utérin », Guide – Affection longue durée, janvier 2010 ; [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_922973/fr/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922973/fr/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin), consulté le 03/09/16.

[128] Laboratoire Sanofi pasteur MSD, « Suivi National Gardasil®, 3ème rapport : Vaccin contre le papillomavirus humain », Comité technique de pharmacovigilance, février 2014 ; [en ligne] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/38f31701a95607f88d32c9b2ecc8b182.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/38f31701a95607f88d32c9b2ecc8b182.pdf), consulté le 10/09/16.

[129] ANSM/CNAMTS, « Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique », Rapport final, septembre 2015 ; [en ligne] [http://www.atoute.org/images/2015/Ansm\\_Gardasil-Hpv2\\_Rapport\\_Septembre-2015.pdf](http://www.atoute.org/images/2015/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf), consulté le 10/09/16.

[130] Gee J, Naleway A, Shui I, *et al.* « Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccines : findings from the Vaccine Safety Datalink. », *Vaccine*, 2011 ; vol.29, p.8279-8284.

[131] Scheller NM, Pasternak B1, Svanström H, *et al.* « Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine and the Risk of Venous Thromboembolism. », *JAMA*, 2014 ; vol.312, p.187-188.

[132] Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. « A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. », *Vaccine*, 2012 ; vol.30, p.123–138.

[133] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases », *N Engl J Med*, 2007 ; vol.356, n°19, p.1928–1943.

[134] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. », *N Engl J Med*, 2007 ; vol.356, n°19, p.1915–1927.

[135] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, *et al.* « Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. », *Lancet*, 2007 ; vol.369, n°9580, p.2161–2170.

[136] Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, *et al.* « Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. », *Vaccine*, 2008 ; vol.26, n°37, p.4795-4808.

[137] Descamps D, Hardt K, Spiessens B, *et al.* « Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention : a pooled analysis of 11 clinical trials. », *Hum Vaccin*, 2009 ; vol.5, n°5, p.332–340.

[138] Lu B, Kumar A, Castellsague X, *et al.* « Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. », *BMC Infect Dis*, 2011 ; vol.11, p.13.

[139] Chao C, Klein NP, Velicer CM, *et al.* « Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. », *Journal of Internal Medicine*, 2012 ; vol.271, p.193-203.

[140] Klein NP, Hansen J, Chao C, *et al.* « Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. », *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012 ; vol.166, p.1140-1148.

[141] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, *et al.* « Autoimmune disorders and quadrivalent papillomavirus vaccination of young female subjects. », *J Intern Med*, 2013 ; vol.275, n°4, p.398-408.

[142] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, *et al.* « Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden cohort study. », *BMJ*, 2013 ; vol.347, p.5906.

[143] Angelo MG, David MP, Zima J, *et al.* « Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-ASO4-adjuvanted vaccine clinical trial programme. », *Pharmacoepidemiol Drug saf*, 2014 ; vol.23, n°5, p.466-479.

[144] Angelo MG, David MP, Zima J, *et al.* « Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-ASO4-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. », *Pharmacoepidemiol Drug saf*, 2014 ; vol.23, n°5, p.456-465.

[145] Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, *et al.* « Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine : a systematic review of 10 years of real-world experience. », *Clin Infect Dis*, 2016 ; vol.63, n°4, p.519-527.

[146] Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, *et al.* « Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. », *Sex Health*, 2007 ; vol.4, n°3, p.147-163.

[147] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). « Vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus. », Rapport de février 2016 ; [en ligne] [https://www.mesvaccins.net/textes/hcspr20160219\\_recovaccinfhHPVommes.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/hcspr20160219_recovaccinfhHPVommes.pdf), consulté le 18/07/16.

[148] OMS. « IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans », Biological agents, Lyon - France, 2012 ; vol.100B.

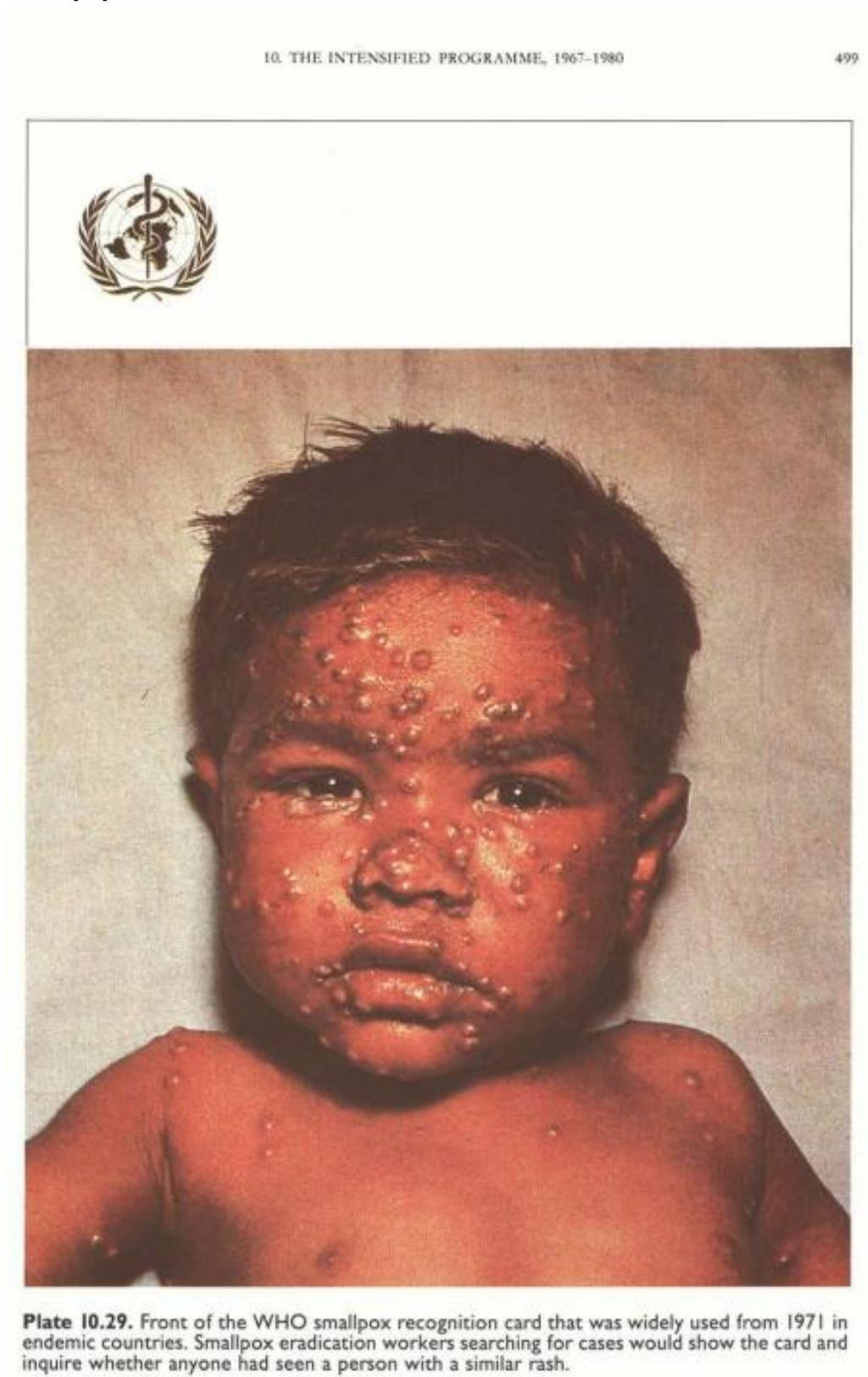
[149] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, *et al.* « EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. » *Int J Cancer*, 2015 ; vol.136, n°12, p.2752-2760.

[150] Larson H.J, De Figueiredo A, Xiaohong Z, *et al.* « The State of Vaccine Confidence 2016 : Global Insights Through a 67-Country Survey », *EBioMedicine*, 2016 ; vol.12, p295-311.

[151] Larson H.J. « Confidence Commentary : State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. », *The vaccine confidence project*, 2016 ; [en ligne] <http://www.vaccineconfidence.org/>, consulté le 01/11/2016.

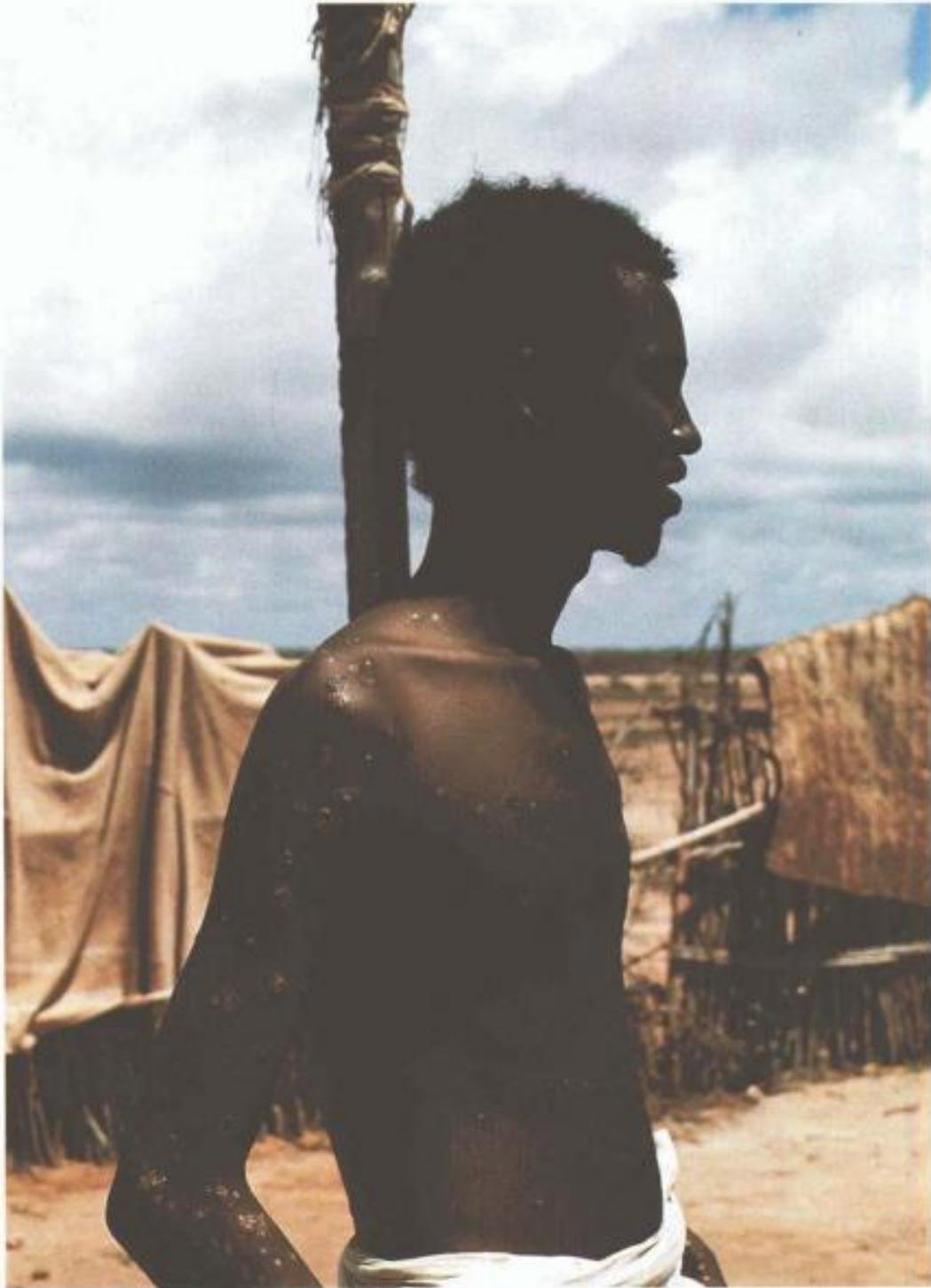
## Annexes

Annexe 1 : Carte de reconnaissance de la variole, présentée par les agents de l’OMS aux populations locales lors de la recherche de cas dans les pays d’endémie (durant le programme intensifié). [14]





**Plate 10.30.** Reverse of the WHO smallpox recognition card. It was on heavy-duty A4-size paper and cased in plastic for protection, unlike the pocket-sized version shown in Plate 10.11. In Ethiopia, a variant was used that showed an Ethiopian patient with variola minor.

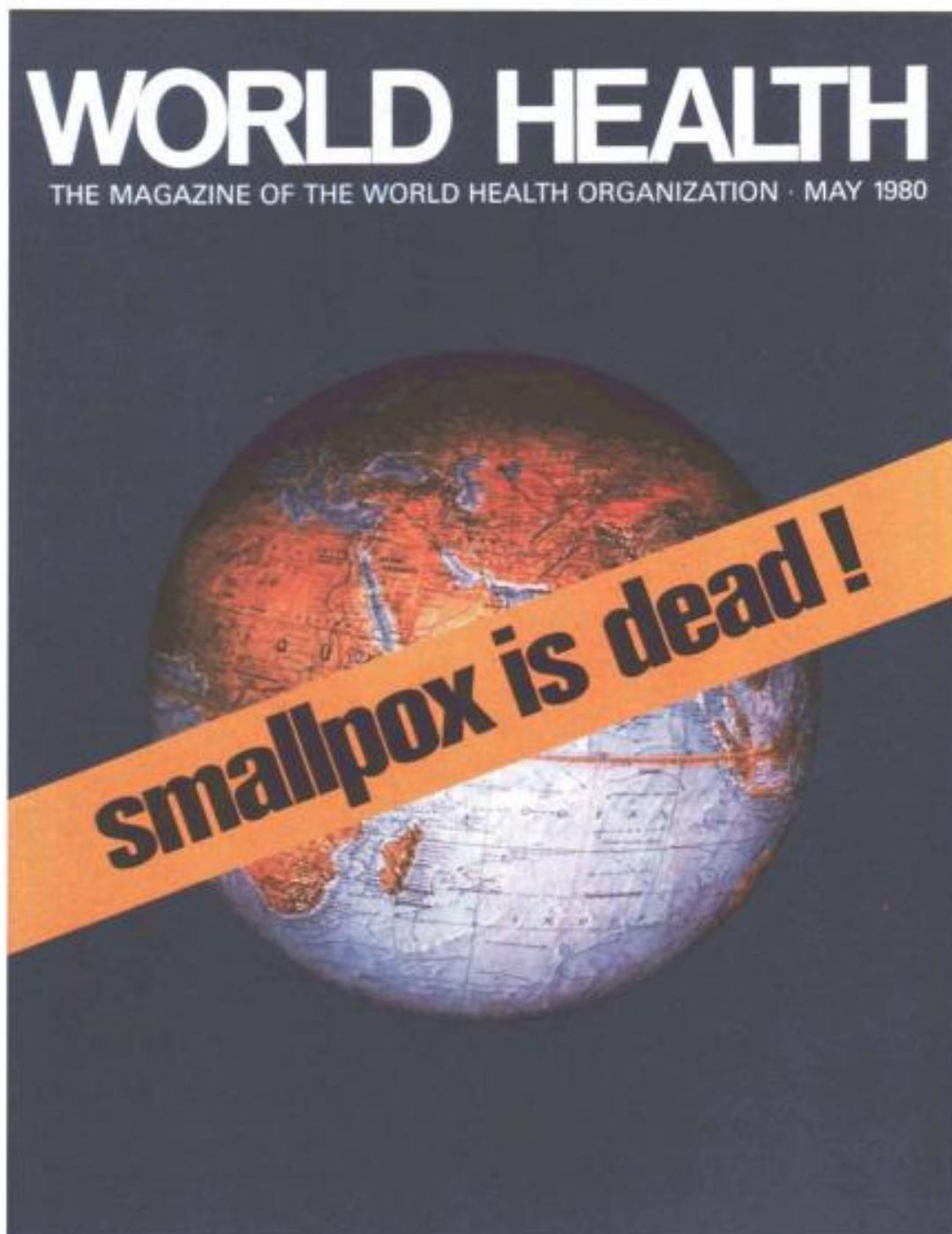


**Plate 22.10.** Ali Maow Maalin, the last case of naturally occurring smallpox in the world, developed a rash on 26 October 1977, in the town of Merca in Somalia.

Annexe 4 : Affiche publiée par l'OMS lors de l'annonce de l'éradication mondiale de la variole le 8 mai 1980.  
[14]

1106

SMALLPOX AND ITS ERADICATION

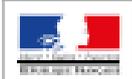


**Plate 24.2.** A complete issue of the WHO magazine *World health* was devoted to smallpox eradication at the time of the Thirty-third World Health Assembly's formal declaration that eradication had been achieved.



Recommandations générales  
Recommandations particulières  
Rattrapage

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation d'un programme de vaccination, il n'est pas nécessaire de le recommencer. Il suffit de le reprendre au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination.



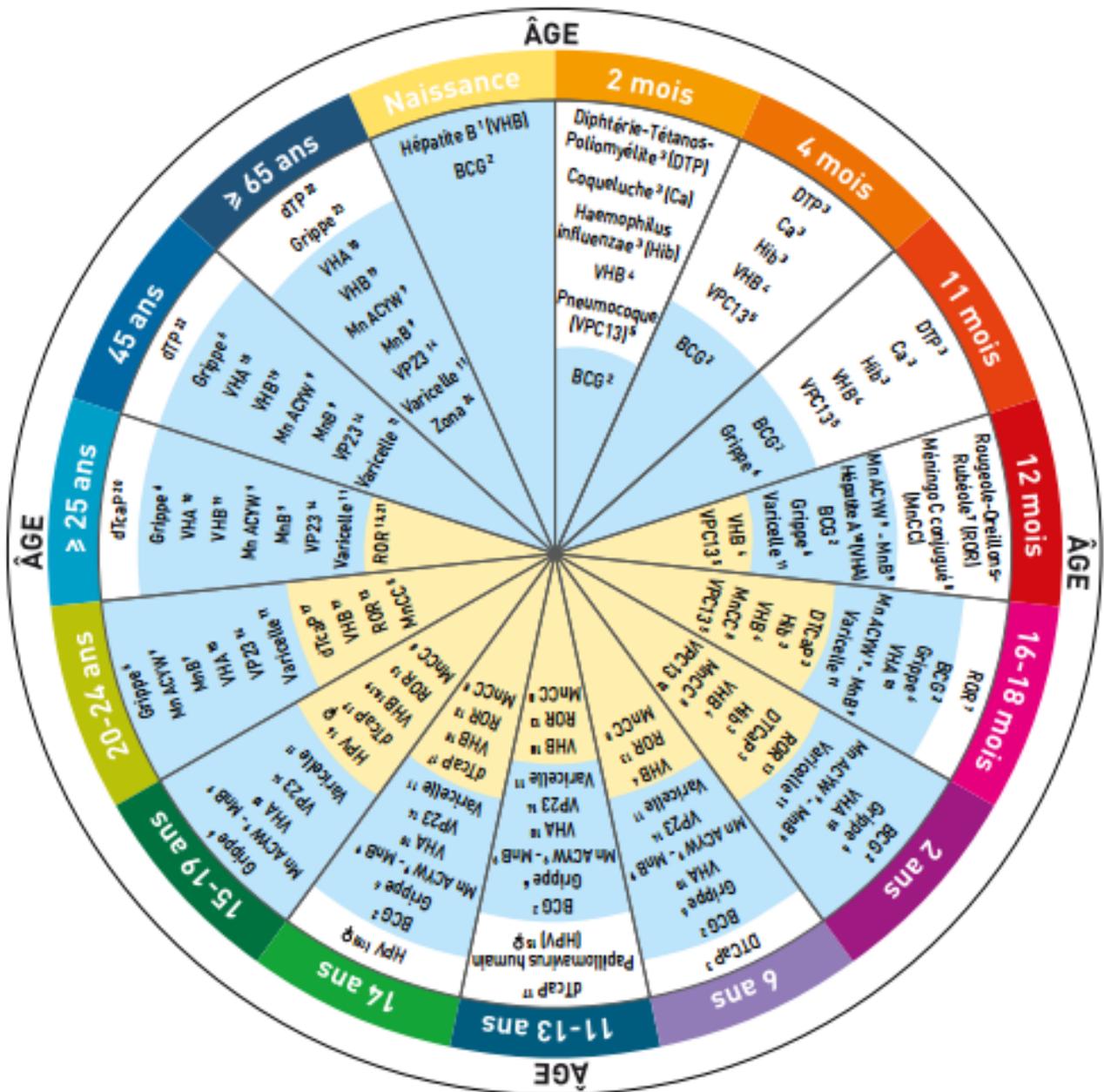
MINISTÈRE DE LA SANTÉ



Santé publique France

**CALENDRIER  
DES VACCINATIONS  
2016**

Annexe 5 : Calendrier vaccinal simplifié 2016. [44]



**NOTES APPELÉES AU VERSO**

(Les vaccins indiqués en italique ne sont proposés que pour des risques spécifiques.)

1. Enfants nés de mère AgHBs positif: vacciner selon un schéma à 3 doses à débiter dans les 24 heures qui suivent la naissance; 1<sup>re</sup> dose administrée avec des immunoglobulines anti-HBs. Gujane et Mayotte: vaccination recommandée dès la naissance pour tous les enfants. 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses à M2 et M11.
2. BCG par voie intradermique recommandé pour les enfants à risque élevé de tuberculose, si possible à la naissance ou au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. La vaccination peut être réalisée jusqu'à 15 ans.
3. Tous les enfants : 3 doses de vaccin Hexavalent DTCaPHibVHB (M2, M4, M11). Rappel DTCaP à 6 ans.
4. VHB pour les enfants jusqu'à 15 ans inclus. Vaccination du nourrisson: vaccin Hexavalent à M2, M4, M11. Vaccin monovalent: intervalle entre 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> dose d'au moins cinq mois.
5. Vaccin pneumococcique conjugué (VPC13) à partir de 2 mois pour tous les enfants (M2, M4, M11). En rattrapage de 12 à 23 mois, 2 doses à au moins deux mois d'intervalle. Pour les prématurés et les nourrissons à risque, 3 injections à un mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel à 11 mois.
6. Vaccination annuelle contre la grippe: enfants à partir de 6 mois, adolescents et adultes, atteints de pathologies spécifiques. Personnes obèses (IMC > 40). Femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse. Personnes séjournant en institution quel que soit leur âge.
7. ROR: 2 doses pour tous les enfants. 1<sup>re</sup> dose à 12 mois, 2<sup>e</sup> dose entre 16 et 18 mois.
8. MnCC: 1 dose de vaccin anti-méningocoque C conjugué pour tous les enfants de 12 mois et en rattrapage jusqu'à 24 ans inclus.
9. Vaccination contre les infections à méningocoques ACYW et vaccination contre les infections à méningocoque B: personnes atteintes de pathologies spécifiques ou dans des situations particulières (voir calendrier vaccinal).
10. Hépatite A (VHA): enfants (à partir de 1 an) vivant en institution, patients porteurs de certaines maladies chroniques et personnes appartenant à des groupes exposés. Une dose de vaccin.
11. Varicelle: adolescents de 12 à 18 ans, femmes en âge de procréer, sans antécédent clinique de varicelle ou histoire douteuse; adultes exposés, sans antécédent, dans les trois jours qui suivent l'exposition; personnes à partir de 12 mois sans antécédent ou séronégatives en contact avec des personnes immunodéprimées. Test de grossesse négatif préalable et contraception un mois après chaque dose de vaccin. Schéma à 2 doses.
12. Vaccin pneumococcique conjugué VPC13 pour les enfants à risque de 24 à 59 mois, non vaccinés: 2 doses à deux mois d'intervalle, suivies d'1 dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (VP23). Les enfants à risque ayant déjà reçu au moins 2 doses de VPC13 avant l'âge de 24 mois ne reçoivent qu'1 dose de VP23.
13. ROR: 2 doses espacées d'un mois. 1 dose pour les personnes nées depuis 1980 ayant déjà reçu une dose.
14. Enfants âgés de plus de 5 ans et adultes présentant un risque élevé d'IP: 1 dose de VP23. Enfants âgés de 5 ans et plus, adolescents et adultes immunodéprimés, atteints de pathologies spécifiques: 1 dose de VPC13, suivie deux mois plus tard d'1 dose de VP23. Pour ceux qui ont été vaccinés depuis plus de trois ans avec le VP23, 1 dose de VPC13, suivie huit semaines plus tard d'1 dose de VP23.
15. Infections à papillomavirus (HPV) pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. Schéma à 2 doses espacées de six mois.
16. En rattrapage, vaccin HPV pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 19 ans inclus, schéma à 3 doses.
17. À 11-13 ans, rappel avec un vaccin dTcaP, à dose réduite en anatoxines diphtérique et coquelucheuse.
18. VHB pour les adolescents de 11 à 15 ans inclus non vaccinés et si absence de risque élevé d'infection, schéma à 2 doses espacées de six mois.
19. VHB pour les personnes exposées au risque: schéma à 3 doses (M0, M1, M6). Schéma accéléré possible en 3 doses à J0, J7 ou J10 (selon le vaccin), J21, suivies impérativement d'un rappel douze mois plus tard.
20. dTcaP chez les personnes de 25 ans n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis plus de cinq ans et rattrapage possible jusqu'à 39 ans révolus. Au-delà de 25 ans, 1 dose de rappel dTcaPolio recommandée chez l'adulte antérieurement vacciné contre la coqueluche depuis plus de dix ans, à nouveau en situation d'être en contact avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois (cocooning).
21. ROR pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées et nées avant 1980. Si sérologie rubéole prénatale négative ou inconnue, pratiquer immédiatement la vaccination après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou au plus tôt après la sortie.
22. Rappels dTP (dose réduite en anatoxine diphtérique) à 45 ans et 65 ans, puis tous les dix ans à partir de 75 ans.
23. Vaccination contre la grippe tous les ans.
24. Zona: 1 dose de vaccin chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus.

Pour accéder au calendrier complet des vaccinations : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)



## ENGERIX®-B

Vaccin contre l'hépatite B (recombinant)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Présentation et concentration</b>   | <b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>  |
|------------------------------|--|--|
| Injection intramusculaire    | Injection<br>0,5 mL et 1,0 mL de suspension de<br>20 µg/mL d'antigène de surface de l'hépatite B | Hydroxyde d'aluminium. Les fioles de 0,5 mL et 1,0 mL ne contiennent pas de thimérosal.<br><br><i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

#### DESCRIPTION

Le virus de l'hépatite B entraîne une forme grave d'hépatite virale. L'hépatite peut également être causée par le virus de l'hépatite A et les virus de l'hépatite non-A, non-B. Le virus de l'hépatite D, un virus défectueux dont la réplication nécessite la présence du virus de l'hépatite B, se présente comme une co-infection ou une surinfection chez un porteur d'AgHBs.

Le virus se transmet par pénétration percutanée de sang, de sérum ou de plasma contaminés. Une infection peut également survenir par suite de l'exposition d'une muqueuse ou de peau intacte ou endommagée à d'autres liquides organiques, comme la salive, les sécrétions muqueuses et le sperme.

Il n'existe aucun traitement spécifique pour l'hépatite. La période d'incubation peut durer jusqu'à 6 mois. Elle est suivie d'une période clinique très complexe de nature aiguë ou chronique, qui mène souvent à l'hospitalisation.

L'hépatite virale causée par le virus de l'hépatite B est un problème sanitaire mondial majeur, quoique son incidence et son épidémiologie varient beaucoup d'une région à l'autre et d'un sous-groupe de population à l'autre.

## GARDASIL®

[vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)]

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration     | Forme posologique/teneur  | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique   |
|---------------------------|---|--|
| Injection intramusculaire | Chaque dose de 0,5 mL renferme environ :<br>20 µg de la protéine L1 du VPH-6,<br>40 µg de la protéine L1 du VPH-11,<br>40 µg de la protéine L1 du VPH-16,<br>20 µg de la protéine L1 du VPH-18. | <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

#### Composition

##### **Ingrédients actifs**

GARDASIL® est une préparation stérile en vue d'une administration intramusculaire. Chaque dose de 0,5 mL renferme environ 20 µg de la protéine L1 du VPH-6, 40 µg de la protéine L1 du VPH-11, 40 µg de la protéine L1 du VPH-16 et 20 µg de la protéine L1 du VPH-18.

##### **Ingrédients inactifs**

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin renferme environ 225 µg d'aluminium (sous forme de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe [SHAA] comme adjuvant), 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 µg de polysorbate 80, 35 µg de borate de sodium et de l'eau pour injection. Le vaccin ne contient ni conservateur ni antibiotique.

#### **DESCRIPTION**

GARDASIL® [vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)] est un vaccin recombinant quadrivalent qui protège contre le virus du papillome humain (VPH). Il est présenté sous forme de suspension liquide stérile préparée à partir de pseudoparticules virales (PPV) hautement purifiées de la principale protéine (L1) recombinante de la capsid des VPH des types 6, 11, 16 et 18. Les protéines L1 sont produites séparément par fermentation en culture recombinante de *Saccharomyces cerevisiae* (levure) CANADE 3C-5 (souche 1895), puis auto-assemblées en PPV.

## CERVARIX®

Vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain  
(recombinant, avec AS04 comme adjuvant)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration     | Présentation et concentration  | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants   |
|---------------------------|--|--|
| Injection intramusculaire | Suspension pour injection<br>Chaque dose de 0,5 mL renferme 20 µg de la protéine L1 du virus du papillome humain (VPH) de type 16 et 20 µg de la protéine L1 du VPH de type 18 | 3- <i>O</i> -désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL), hydroxyde d'aluminium hydraté, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau pour injection |

#### DESCRIPTION

CERVARIX® (vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome humain [recombinant, avec AS04 comme adjuvant]) est un vaccin recombinant non infectieux utilisant l'adjuvant AS04.

Ce vaccin contient des protéines L1 recombinantes du VPH-16 et du VPH-18, tronquées à l'extrémité C-terminale, assemblées sous forme de pseudo-particules virales (VLP). Les antigènes L1 du VPH-16 et du VPH-18 sont produits par la technologie de l'ADN recombinant à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus dans des cultures cellulaires de *Trichoplusia ni*.

Les antigènes L1 du VPH-16 et du VPH-18 dans CERVARIX® sont adjuvantés par l'AS04. Le système adjuvant, AS04, est composé de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) adsorbé sur l'aluminium (sous forme de sel d'hydroxyde).

## 2.8 – Synthèse

En synthèse, les éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV universelle chez les garçons sont les suivants :

| En faveur   | En défaveur  |
|---|--|
| <p><b>Un impact épidémiologique attendu sur les condylomes</b></p> <p><b>Un impact épidémiologique attendu sur les lésions précancéreuses et cancéreuses anales.</b></p> <p>Une absence de stratégie de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses anales et les difficultés de leur prise en charge</p> <p>Une protection indirecte des filles non vaccinées par immunité de groupe</p> | <p>L'objectif principal de la vaccination est la prévention des cancers liés à HPV. Le cancer anal est rare notamment chez les hommes (sauf les hommes immunodéprimés et les HSH)</p> <p>L'impact serait probablement faible compte tenu des couvertures vaccinales actuellement observées chez les filles et donc attendues chez les garçons.</p> |
| <p><b>L'équité</b></p> <p>Cela permet aux garçons qui le souhaitent le même accès à une protection individuelle que les filles (équité également sur le plan financier)</p>   | <p>L'équité s'apprécie à risque égal ce qui n'est pas le cas pour les cancers liés à HPV (le risque de cancer lié à HPV est beaucoup plus élevé chez les filles que chez les garçons).</p>   |
| <p><b>La protection des HSH en les vaccinant avant l'infection</b></p>  | <p>Il s'agit d'une stratégie coûteuse. Il n'est pas certain, compte tenu de la couverture vaccinale prévisible, que l'impact soit plus important que celui d'une vaccination des HSH au début de leur activité sexuelle.</p>   |
| <p><b>Les résultats encourageants des études d'acceptabilité menées aux Etats-Unis</b></p>  | <p>L'acceptabilité y apparaît néanmoins plus faible pour les garçons que pour les filles. Il n'existe pas de données françaises. Une couverture vaccinale élevée chez les garçons est difficilement envisageable dans le contexte français actuel.</p>   |
| <p><b>Dans un contexte de couverture vaccinale basse chez les filles, la vaccination des garçons apparaît coût efficace sous réserve d'une couverture vaccinale élevée</b></p>  | <p>Améliorer la couverture vaccinale chez les filles reste davantage coût-efficace.</p>  |
| <p><b>L'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers notamment de la sphère ORL)</b></p>   | <p>L'efficacité n'est pas documentée à ce jour.</p>  |

## VACCINS ET CONTROVERSES

### RÉSUMÉ

Les controverses et polémiques concernant la vaccination sont de plus en plus fréquentes. Entre, « risques pour la santé », « effets secondaires », pénurie de vaccins, propos alarmistes et anxiogènes de certains professionnels de santé, il est difficile d'être certain de la fiabilité des informations diffusées, via internet et autres médias.

La vaccination est marquée par une importante crise de confiance. La principale inquiétude concerne le risque de survenue d'effets secondaires graves imputables aux vaccins. Cela a pour conséquence la diminution des couvertures vaccinales, ce qui freine les efforts des campagnes de vaccination luttant contre des épidémies meurtrières. De plus, cette baisse de protection des populations entraîne le risque de voir réapparaître des maladies jusque-là bien contrôlées, voire oubliées.

Le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de la vaccination est d'autant plus important que la majorité des réticents envers la vaccination n'est pas sortie du système de santé.

Ce travail a pour but de faire l'état des connaissances actuelles concernant la sécurité d'utilisation des vaccins. La réalisation d'une revue de la littérature a permis de confronter les polémiques étudiées et les arguments qu'elles relaient à des faits scientifiques, pour vérifier leurs fondements, ou les réfuter. Trois controverses sont ici développées. Ces dernières ont été sélectionnées, car actuellement, ce sont les plus importantes en termes de fréquence et d'impact sur les comportements : l'utilisation de sels d'aluminium comme adjuvants, les vaccins contre le virus de l'hépatite B et les vaccins contre les papillomavirus.

L'origine de ce travail repose sur le besoin d'un argumentaire solide, clair et fiable, pour le pharmacien d'officine, ou autres acteurs de la vaccination, afin de faire face aux réticences envers les vaccins rencontrées lors de la pratique quotidienne.

**Mots-clés : Vaccin, controverse, polémique, adjuvant, aluminium, myofasciite à macrophages, hépatite B, sclérose en plaque, maladie démyélinisante, papillomavirus**

## VACCINES AND CONTROVERSIES

### ABSTRACT

Controversies and polemics about vaccination are more and more frequent. Between "health risks", "side effects", vaccine shortages, anxiety and fear caused by some health professionals, it is not easy to be sure of the reliability of informations spread by the Internet and other media.

Vaccination is touched by an important confidence crisis. The main worry concerns the risk of serious side effects due to vaccines. This results in a fall of vaccination coverage rates, which hinders the efforts of vaccination campaigns fighting against deadly epidemics. Moreover, this decrease in population protection drives to a re-emergence risk of well controlled diseases or even forgotten diseases.

The pharmacist's role in vaccination promotion is all the more important since the main part of vaccination opponents is not out of the health system.

This work aims to make the current state of knowledge about vaccine use security. Conducting a literature review has allowed to compare studied controversies and the arguments they relay with scientific facts, to verify or to refute them. Three current controversies are developed. There have been selected because, there are the most important in terms of frequency and impact on behaviors: the use of aluminum salts as adjuvants, hepatitis B vaccines and papillomavirus vaccines.

This work is based on the need for solid argument, clear and reliable, for pharmacists, to face the vaccination reluctances encountered during daily practice.

**Keywords : Vaccine, controversy, adjuvant, aluminum, macrophage myofasciitis, hepatitis B, multiple sclerosis, demyelinating disease, papillomavirus**