



HAL
open science

Les craintes de la population liées à la vaccination, enquête auprès du grand public

Anaïs Sanchez

► **To cite this version:**

Anaïs Sanchez. Les craintes de la population liées à la vaccination, enquête auprès du grand public. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02430922

HAL Id: dumas-02430922

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02430922v1>

Submitted on 7 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 9 DECEMBRE 2019

PAR

M^{lle} SANCHEZ ANAIS

Née le 13/03/1994 à RUEIL-MALMAISON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES CRAINTES DE LA POPULATION LIEES A LA
VACCINATION, ENQUETE AUPRES DU GRAND PUBLIC**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Monsieur le Docteur CURTI Christophe
Madame le Docteur ZURECKI Virginie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

*« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Dr CURTI Christophe

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour votre disponibilité. Vos conseils et vos corrections m'ont été précieux. J'espère que vous serez satisfait du résultat final.

A Monsieur le Pr RATHELOT Pascal :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

A Madame le Dr ZURECKI Virginie :

Je vous remercie pour votre implication et votre aide dans ce travail. Un grand merci pour votre accueil au sein de votre équipe durant mon stage officinal. Je vous remercie de me faire l'honneur d'être présente dans mon jury de thèse.

A Madame le Dr CAPELLE Hélouïse

Merci pour votre accueil durant mon stage hospitalier. Mon travail en votre compagnie en pédiatrie m'a montré l'importance du thème de la vaccination, et m'a inspiré ce travail. Je vous souhaite d'être toujours autant épanoui dans votre métier de pharmacien.

Je dédie cette thèse :

A toi mon cœur,

Pour ton immense soutien au quotidien, pour toutes tes connaissances et tes conseils sur ce thème de la vaccination, qui également te tiens à cœur. Un grand merci ! (Je ne te mérite pas).

A ma mère,

Un grand merci pour m'avoir toujours encouragée dans les études, et pour avoir veillée à ma réussite.

A mon père,

Un grand merci pour tes encouragements dans les études, et pour l'aide dont tu m'as apporté dans ce travail (un grand merci à Florence pour son aide également).

A ma petite sœur,

Je te souhaite la réussite, et que tous tes projets de voyages se réalisent. Un jour nous fêterons aussi ton diplôme.

A mes amis,

Elrick, Elisa, Lucas, merci pour ces folles années étudiantes (que de souvenirs !). A vous Luna, Jade, Léa, Matthieu, Alice, Margot, Juliette, et tous les autres.

A toute l'équipe de la pharmacie Mylan St Giniez,

Un immense merci pour votre accueil, votre gentillesse, et pour votre contribution dans ce travail.

Aux enseignant de la faculté,

A monsieur le Dr AUGIER Thierry pour son dévouement à la filière officine. A monsieur le Dr HACHE Guillaume, mon travail à votre côté m'a beaucoup apporté dans la pratique de mon métier.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES FIGURES :.....	5
LISTE DES TABLEAUX :.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS :.....	9
INTRODUCTION GENERALE :	11
I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	12
1. Définitions :.....	12
1.1. Vaccin :.....	12
1.2. Agents infectieux :	12
2. Mécanisme d'action :	13
2.1. L'immunité innée :.....	13
2.1.1. Les barrières naturelles de l'organisme :.....	13
2.1.2. Les cellules de la réponse immunitaire innée :.....	13
2.2. L'immunité adaptative:.....	14
2.2.1. La réponse humorale :	15
2.2.2. La réponse cellulaire :.....	15
2.2.3. Immunologie des vaccinations :	17
2.3. Réponse primaire et réponse secondaire :.....	19
2.3.1. La réponse primaire:	19
2.3.2. La réponse secondaire :	19
2.4. Le système immunitaire du nouveau-né :	21
3. Les différents types de vaccins :	21
3.1. Les vaccins vivants atténués :.....	21
3.2. Les vaccins inactivés :	23
3.3. Les associations vaccinales :.....	24
4. Les modes d'injection :	25
4.1. La voie intra-musculaire (IM) :.....	25
4.2. La voie sous-cutanée (SC) :	26
4.3. La voie intradermique (ID) :.....	26
4.4. Autres voies d'injection :	26
4.5. Effets indésirables :.....	26

5.	Cycle de développement d'un vaccin :	28
5.1.	Recherche et essais cliniques :	28
5.2.	Autorisation de mise sur le marché (AMM) :	29
5.3.	Méthodes de fabrication :	29
5.4.	Pharmacovigilance :	30
6.	Composition des vaccins :	31
6.1.	Les adjuvants ou adsorbants utilisés en France:	31
6.2.	Les conservateurs :	33
6.3.	Les stabilisants :	33
6.4.	Les résidus :	33
7.	Effets indésirables et contre-indications :	56
7.1.	Contre-indications :	56
7.2.	Effets indésirables :	57
7.2.1.	Réaction liée au vaccin :	57
7.2.2.	Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin :	60
7.2.3.	Réaction liée à une erreur de vaccination :	60
7.2.4.	Réaction liée à l'anxiété face à la vaccination :	61
7.2.5.	Evènement fortuit (coïncidence) :	62
8.	La couverture vaccinale en France :	62
9.	La politique vaccinale en France :	64
II. DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTES CONTROVERSEES ET IDEES RECUES DE LA POPULATION RETROUVEES DANS LES MEDIAS ET LES RESEAUX SOCIAUX		
.....		66
1.	« La présence d'aluminium dans les vaccins est dangereuse » :	66
1.1.	« Les doses d'aluminium dans les vaccins sont trop importantes » :	66
1.2.	« L'aluminium est toxique » :	67
1.2.1.	Pharmacocinétique de l'aluminium présent dans notre environnement :	67
1.2.2.	Pharmacocinétique des adjuvants aluminiques :	68
1.2.3.	Toxicité de l'aluminium :	69
1.2.4.	Toxicité des adjuvants vaccinaux :	70
1.3.	« L'aluminium est responsable d'une pathologie, la myofasciite à macrophages » :	70
1.3.1.	Un lien de causalité reconnu entre cette lésion et les vaccins à base d'adjuvants aluminiques :	71

1.3.2.	Un lien de causalité non démontré entre la lésion de MFM et un éventuel syndrome clinique :	71
2.	« Les vaccins sont responsables de pathologies » :	75
2.1.	« Les vaccins sont responsables de maladies auto-immunes » :	75
2.1.1.	Le développement d'une maladie auto-immune après la vaccination : un risque théorique	75
2.1.2.	L'importance des études épidémiologiques dans la détermination d'un lien de causalité :	76
2.2.	« Le vaccin contre le ROR est responsable de l'autisme » :	82
2.2.1.	Origine de la controverse :	82
2.2.2.	Aucun lien entre autisme et vaccin ROR démontré :	83
3.	« Les infections naturelles entraînent une meilleure immunité que les vaccins » :	85
3.1.	Les risques d'une immunité induite par une infection naturelle :	85
3.2.	Certains vaccins entraînent une meilleure immunité que l'infection naturelle :	87
3.3.	Le choix de l'infection naturelle par la varicelle, une stratégie de santé publique :	87
4.	« Grâce à l'amélioration de l'hygiène, il n'est plus indispensable de se faire vacciner » :	89
4.1.	L'amélioration de l'hygiène a joué un rôle important dans la lutte contre les pathologies :	89
4.2.	La vaccination reste un outil indispensable dans la lutte contre les pathologies infectieuses :	90
4.2.1.	La quasi-disparition ou la rareté de certaines maladies infectieuses est liée au maintien d'une couverture vaccinale élevée :	90
4.2.2.	Une couverture vaccinale insuffisante provoque la recrudescence de pathologies :	94
5.	Conclusion :	98
III.	TROISIEME PARTIE : ENQUETE AUPRES DU GRAND PUBLIC SUR LE THEME DE LA VACCINATION	100
1.	Objectif de l'étude :	100
2.	Matériel et méthode :	100
2.1.	Population de l'étude :	100
2.2.	Réalisation du questionnaire :	100
3.	Résultats et discussions :	101
3.1.	Nombre de questionnaire :	101
3.2.	Catégorie socio-professionnelle des personnes interrogées :	101

4.	Evaluation de la confiance de la population dans la sécurité des vaccins :.....	103
5.	Evaluation de l'information de la population sur les vaccins et leur innocuité :	105
6.	Evaluation du refus de vaccination dans la population :.....	106
7.	Mise en évidence des refus de vaccination :	108
7.1.	Mise en évidence des vaccins concernés par le refus de vaccination :.....	108
7.2.	Mise en évidence des sources d'information à l'origine d'un refus de vaccination :.....	109
7.3.	Les raisons de non-vaccination citées :.....	110
7.3.1.	Les effets indésirables :	110
7.3.2.	La présence d'adjuvants :	111
7.3.3.	Le manque de confiance envers les laboratoires pharmaceutiques :	111
7.3.4.	La présence d'alternatives :	112
7.3.5.	Déconseillé par un professionnel de santé :.....	112
7.3.6.	Manque d'efficacité de certains vaccins :.....	112
7.3.7.	Le manque de recul :	113
7.3.8.	Autres :	113
7.4.	Utilité de la vaccination :	113
8.	Discussions et limites :.....	115
8.1.	Une confiance en la sureté vaccinale surestimée dans l'étude :	115
8.2.	L'information vaccinale :.....	116
8.3.	Une majorité de 3 vaccins concernés par le refus de vaccination :.....	117
8.4.	Le professionnel de santé, une source d'information majoritairement citée :	119
8.5.	L'expérience d'un proche :	120
8.6.	La transmission de l'information médicale par les médias :.....	121
8.6.1.	Exemple d'un reportage télévisé :	121
8.6.2.	Exemple d'une interview d'une personnalité sur la question vaccinale :.....	123
8.7.	Internet : un flot d'informations variées :	124
8.8.	L'efficacité vaccinale remis en cause :	125
8.9.	A la recherche d'alternatives ?.....	125
9.	Conclusion :.....	127
	ANNEXE 1 :	129
	BIBLIOGRAPHIE :	131

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Immunité cellulaire et immunité humorale (Le monde en images – 2008).....	16
Figure 2 : Les réactions mineures, communes aux vaccins et leur traitement (OMS – Les bases de la sécurité des vaccins).....	58
Figure 3 : Réactions sévères aux vaccins infantiles, fréquence et délai de survenue (OMS – Les bases de la sécurité des vaccins).....	59
Figure 4 : Couverture vaccinale pour les vaccinations obligatoires et recommandées de l'enfant de 2ans en France en 2015 – inpes.santepubliquefrance.fr)	64
Figure 5 : Calendrier simplifié des vaccinations 2018 – https://solidarites-sante.gouv.fr	65
Figure 6 : Etudes ayant montré un risque relatif d'épisodes neurologiques consécutifs à une vaccination contre l'hépatite B situé dans une fourchette de 0,9 à 1,8 – La Presse Médicale (2005).	78
Figure 7 : Tableau du tableau comparant les cas publiés dans le Lancet (colonne Lancet) et les données des dossiers, pour 3 critères – La presse médicale	84
Figure 8 : Evolution de la tuberculose (taux pour 100 000 habitants), France Métropolitaine, entre 1972 et 2005 – Institut nationale de veille sanitaire.....	90
Figure 9 : Diphtérie, nombre de cas et mortalité en France, de 1945 à 2016 – Vaccination info service	91
Figure 10 : Poliomyélite aigüe, nombre de cas déclarés et mortalité, en France, de 1951 à 2010 – Vaccination info service.....	92
Figure 11 : Evolution de l'incidence de la rougeole et de la couverture vaccinale à 24 mois, entre 1988 et 2005 – Institut de veille sanitaire	94
Figure 12 : Distribution mensuelle du nombre de cas de rougeole déclarés en France, entre 2008 et 2018 (données provisoires pour 2018) - Santé Publique France.....	95
Figure 13 : Catégories socio-professionnelles représentées dans la population de l'étude....	101
Figure 14 : Réponse à la question : Etes-vous d'accord avec cette affirmation : Les vaccins sont sûrs.....	103
Figure 15 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».....	104
Figure 16 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».....	104
Figure 17 : Estimez-vous être bien informé sur les vaccins et leur innocuité ?.....	105
Figure 18 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».....	105
Figure 19 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».....	106

Figure 20 : Vous est-il déjà arrivé de vous informer sur un certain vaccin, puis de décider de ne pas vous faire vacciner (ou de ne pas faire vacciner votre enfant) ?	106
Figure 21 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé »	107
Figure 22 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé »	107
Figure 23 : Les différents vaccins concernés par le refus de vaccination.	108
Figure 24 : Les sources d'information à l'origine du refus de vaccination.....	109
Figure 25 : Réponse du groupe professionnel de santé à la question : Estimez-vous que la vaccination soit le meilleur moyen de prévenir les maladies.	113
Figure 26 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé »	114
Figure 27 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé »	114
Figure 28 : Description d'un reportage diffusé sur France 3 – 2019.	123
Figure 29 : Evolution de l'adhésion à la vaccination (en pourcentage) parmi les 18-75ans, en France, de 2000 à 2017 – Baromètre santé 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, 2017, Santé Publique France	127

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Vaccinologie - Joël Gaudelus - 2008 (9).....	18
Tableau 2 : Primovaccinations et injections de rappels – Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 (10)	20
Tableau 3 : Classification des vaccins disponibles en France en 2016 – Ordre des pharmaciens	24
Tableau 4 : Mode d’administration des différents vaccins commercialisés en France d’après leur résumé des caractéristiques du produit (RCP).	27
Tableau 5.a : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France : les adjuvants et les agents conservateurs.	34
Tableau 5.b : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France - Les résidus du milieu de culture.	35
Tableau 5.c : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France - Les agents stabilisants.	36
Tableau 6 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite.	37
Tableau 7 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche - Haemophilus influenzae b (Hib).	37
Tableau 8 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche	38
Tableau 9 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche - Hib - Hépatite B.	39
Tableau 10 : Composition des vaccins commercialisés en France : Fièvre jaune.	40
Tableau 11 : Composition des vaccins commercialisés en France :	40
Haemophilus influenzae b.	40
Tableau 12 : Composition des vaccins commercialisés en France - Grippe saisonnière.	42
Tableau 13 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite A.....	43
Tableau 14 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite B.....	44
Tableau 15 : Composition des vaccins commercialisés en France - Leptospirose.	45
Tableau 16 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite A et B.....	45
Tableau 17 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoques A, C, Y, W.	46
Tableau 18 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoque C.	46
Tableau 19 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoque B.	47
Tableau 20 : Composition des vaccins commercialisés en France : Papillomavirus humains.	47

Tableau 21 : Composition des vaccins commercialisés en France : Pneumocoque.....	48
Tableau 22 : Composition des vaccins commercialisés en France : Poliomyélite.....	48
Tableau 23 : Composition des vaccins commercialisés en France : Rage.	49
Tableau 24 : Composition des vaccins commercialisés en France : Rougeole - Oreillons - Rubéole.....	50
Tableau 25 : Composition des vaccins commercialisés en France - Typhoïde.....	51
Tableau 26 : Composition des vaccins commercialisés en France - Typhoïde et Hépatite A.	51
Tableau 27 : Composition des vaccins commercialisés en France - Varicelle.	52
Tableau 28 : Composition des vaccins commercialisés en France – Zona.	53
Tableau 29 : Composition des vaccins commercialisés en France - Gastro entérite à rotavirus.	53
Tableau 30 : Composition des vaccins commercialisés en France - Encéphalite à tiques.....	54
Tableau 31 : Composition des vaccins commercialisés en France - Encéphalite japonaise. ...	55
Tableau 32 : Composition des vaccins commercialisés en France - BCG (tuberculose).....	55
Tableau 33 : Teneur moyenne en aluminium de certains groupes d'aliments – Agence Française de sécurité sanitaire des aliments (33)	66
Tableau 34 : Descriptif et conclusions des études épidémiologiques par ordre chronologique – vaccination info service (60)	82
Tableau 35 : Les différents statuts des pathologies à prévention vaccinales en France (90) ...	93
Tableau 36 : Données disponibles de surveillance épidémiologique de la rougeole en France	96
– Les bulletins épidémiologiques de la rougeole de 2008 à 2019 (Santé Publique France)(94)	96
Tableau 37 : Répartition des groupes ayant répondu sur internet et en pharmacie d'officine.	102

LISTE DES ABREVIATIONS :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Al : Aluminium

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

E3M : Entraide aux Malades de la Myofasciite à Macrophages

EMA : Agence Européenne du Médicament

EMEA : Agence Européenne d'Evaluation du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

GACVS : Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale

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

GSK : GlaxoSmithKline

HAS : Haute Autorité de Santé

Hib : Haemophilus influenzae de type b

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

MFM : Myofasciite à macrophages

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPAV : Poliomyélite Paralytique Associée à la Vaccination

PRAC : Pharmacovigilance Risk AssessmentCommittee

PVDV : PolioVirus Dérivés d'une souche Vaccinale

MAPI : Manifestation Post-vaccinale Indésirable

MPL : Monophosphoryl lipide A

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROR : Rougeole – Oreillons – Rubéole

SEP : Sclérose en plaque

TRL4 : Toll Like Receptor 4

VIH : Virus d'Immunodéficience Humain

VPO : Vaccin Poliomyélite Oral

INTRODUCTION GENERALE :

La vaccination est une découverte qui a permis une avancée majeure dans la lutte contre les pathologies infectieuses. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 2 à 3 millions de décès par an sont évités grâce à la vaccination. Elle a permis l'éradication de la variole en 1980. Cependant, au fil des années, la vaccination a fait l'objet de controverses, et des réticences vis-à-vis de certains vaccins sont apparues. De plus, dans les pays occidentaux où certaines pathologies ont été éliminées, l'utilité de celle-ci est remise en cause. On dit que les vaccins « sont victimes de leur succès ». En effet, la vaccination, par son action préventive, se distingue des autres thérapeutiques curatives. Celles-ci ont une efficacité souvent mesurable par les patients, car elles traitent les symptômes de sujets malades. Quant à elle, la vaccination « *consiste non seulement à transmettre un mal à une personne saine pour lui éviter ce même mal putatif mais, en outre, mieux elle fonctionne plus elle rend ce mal hypothétique, ce qui fait mécaniquement décroître la confiance envers elle, du fait de la disparition apparente de la menace* » (1). Ainsi, les exigences en termes de sécurité des vaccins sont désormais très hautes, et la moindre controverse, qu'elle soit vraie ou fausse, suffit à développer de véritables craintes envers les vaccins, à l'origine de refus vaccinaux. Ces problématiques constituent un frein important dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Cette thèse aborde, dans un premier temps, les généralités concernant la vaccination. Dans un second temps, elle traite les principales controverses et idées reçues de la population concernant la vaccination. La troisième partie est le résultat d'une enquête, réalisée dans une pharmacie d'officine ainsi que sur internet, ayant pour but d'évaluer l'adhésion vaccinale et de déterminer les craintes que peuvent entraîner la vaccination.

I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES

1. Définitions :

1.1. Vaccin :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS): « un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps ». « La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui injectant un vaccin » (2).

Plus précisément, un vaccin contient une préparation antigénique qui induit une réaction immunitaire spécifique dirigée contre un agent pathogène infectieux. Cette mobilisation du système immunitaire permet à la personne vaccinée d'être protégée de manière durable en cas d'infection naturelle par cet agent, ou d'en atténuer les conséquences. On parle d'immunisation « active » par des vaccins préventifs.

Elle se distingue de l'immunisation « passive » qui consiste en l'injection par voie parentérale d'anticorps provoquant une action immédiate mais transitoire contre l'agent pathogène infectieux (3). Dans ce cas-là, on parle de vaccin curatif.

1.2. Agents infectieux : (4)

Il existe quatre classes d'agents infectieux conventionnels : les virus, les bactéries, les parasites et les champignons microscopiques. Les prions font parties d'un groupe dit « non conventionnel ». Ces agents pénètrent dans l'organisme et se multiplient.

L'homme peut se contaminer par voie exogène par les agents infectieux venant de notre environnement : l'eau, l'air, la terre, la nourriture, les insectes, les animaux, les hommes malades. Certains agents infectieux non pathogènes présents dans notre organisme constituant la flore normale peuvent pénétrer les tissus profonds et devenir pathogènes. On parle de la voie endogène.

Certains d'entre eux sont pathogènes pour l'homme et provoquent des maladies infectieuses plus ou moins graves. De plus, certains ont une contagiosité importante et sont responsables d'épidémies (grippe) voire de pandémies (Virus d'Immunodéficience Humain) (5).

2. Mécanisme d'action :

La vaccination repose sur la compréhension des mécanismes immunologiques du corps humain. Elle déclenche les mêmes mécanismes immunologiques qu'une infection. L'antigène injecté est atténué ou inactivé, il provoque une activation des systèmes immunitaires innés et spécifiques sans provoquer de pathologie. La vaccination permet à l'individu vacciné d'avoir un premier contact avec l'antigène, et ainsi d'être protégé lors d'un second contact.

2.1. L'immunité innée :

L'entrée d'un antigène dans l'organisme provoque en premier lieu une réponse immunitaire non spécifique ou innée. C'est la première ligne de défense de l'organisme. Elle agit de la même manière quelle que soit la nature de l'agent infectieux.

2.1.1. Les barrières naturelles de l'organisme :(6)

Les agents infectieux sont tenus hors de notre organisme par des barrières physiques et chimiques :

- La peau et les muqueuses
- Le mucus et les cils qui tapissent l'appareil respiratoire. Ils permettent l'emprisonnement et l'élimination des corps étrangers provoquant un réflexe de toux.
- Des composants bactéricides qui sont présents dans certains liquides comme l'acide chlorhydrique du suc gastrique et le lysozyme dans les larmes, la salive et les sécrétions nasales.
- La flore bactérienne présente dans différentes surfaces du corps qui empêche le développement de bactéries potentiellement pathogènes en monopolisant les nutriments essentiels ou en produisant des substances bactéricides.

2.1.2. Les cellules de la réponse immunitaire innée :(4,6)

Les cellules phagocytaires jouent un rôle primordial dans les défenses immunitaires innées : elles sont capables d'ingérer les agents infectieux et de les détruire grâce à leur action de phagocytose. Elles sont dotées de récepteurs de surface capables de reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes. Ce sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Le système du complément, ensemble de protéines enzymatiques présentes dans le sang, facilite la phagocytose des agents infectieux en attirant les cellules phagocytaires vers ces agents. Il peut également neutraliser ces agents par recouvrement.

Il existe des cellules dites « tueuses » :

- Les cellules NK « Natural Killer » : elles peuvent tuer par contact direct des cellules infectées par un virus.
- Les polynucléaires éosinophiles : ils ont une faible activité de phagocytose, cependant ils relarguent des enzymes et des molécules toxiques directement sur les agents infectieux.

D'autres substances chimiques tels que les protéines de la phase aiguë, le lysozyme et les interférons assurent une seconde ligne de défense en participant à la destruction des agents infectieux.

Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) permettent d'activer la réponse immunitaire adaptative, elles sont représentées par les cellules dendritiques matures et les macrophages. L'activation du système immunitaire spécifique dépend du système immunitaire inné. Ils coopèrent afin d'éliminer les agents infectieux.

2.2. L'immunité adaptative: (4,6,7)

Si la réponse immunitaire innée n'a pas suffi à éliminer l'antigène, la réponse immunitaire spécifique ou adaptative se déclenche. Il s'agit d'un phénomène retardé (3 à 5 jours après l'infection). Les lymphocytes en sont les acteurs. Ils possèdent à leur surface membranaire des récepteurs spécifiques de l'antigène. Ils permettent la production d'anticorps spécifiques de l'antigène détecté (réponse humorale), et/ou la production de lymphocytes T (réponse cellulaire) qui vont permettre une destruction plus efficace des antigènes. La réponse immunitaire spécifique possède une mémoire : elle sera plus forte et plus rapide lors d'un deuxième contact avec l'antigène.

2.2.1. *La réponse humorale :*

La réponse humorale fait intervenir les lymphocytes B, elle aboutit à la production d'anticorps spécifiques capables de neutraliser l'antigène.

Les lymphocytes B sont programmés pour produire des anticorps d'une seule spécificité. Ils possèdent des anticorps à leur surface spécifique d'un antigène particulier. Il existe de nombreux lymphocytes, cependant ils portent des anticorps différents.

Les lymphocytes B peuvent être activés :

- Directement par l'antigène qui lui est spécifique.
- Par les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) préalablement activés par l'antigène.

Ils se multiplient et se différencient :

- En plasmocytes, cellules spécialisées dans la sécrétion d'anticorps spécifiques de l'antigène.
- En lymphocytes B « mémoires ». Ils ont une durée de vie longue (quelques mois, quelques années voir toute la vie (3)). Ils permettront une réponse plus rapide et plus forte lors d'un deuxième contact avec l'antigène.

2.2.2. *La réponse cellulaire :*

La réponse cellulaire fait intervenir les lymphocytes T. Tout comme les lymphocytes B, les lymphocytes T possèdent des récepteurs spécifiques d'un antigène particulier. Une fois activés après interaction avec les CPA, une partie se multiplie et se différencie en cellules effectrices :

- Les lymphocytes T CD4+ dit « auxiliaires » : ils produisent de grandes quantités de diverses cytokines ce qui leur confère une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires. On distingue :
 - Les lymphocytes Th1 qui aident les macrophages à détruire les agents infectieux.
 - Les lymphocytes Th2 qui aident à la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B.
- Les lymphocytes T CD8+ « cytotoxiques » : ils reconnaissent les cellules infectées par les virus et les détruisent.

L'autre partie constitue les lymphocytes T mémoires : lymphocytes T CD4+ « mémoires » et les lymphocytes T CD8+ « cytotoxiques ». Tout comme les lymphocytes B, ils ont une durée de vie variable selon l'antigène (3). Ils seront stimulés lors d'un deuxième contact avec l'antigène provoquant une réponse plus efficace et plus rapide.

L'immunité humorale et cellulaire sont représentées dans le schéma ci-dessous :

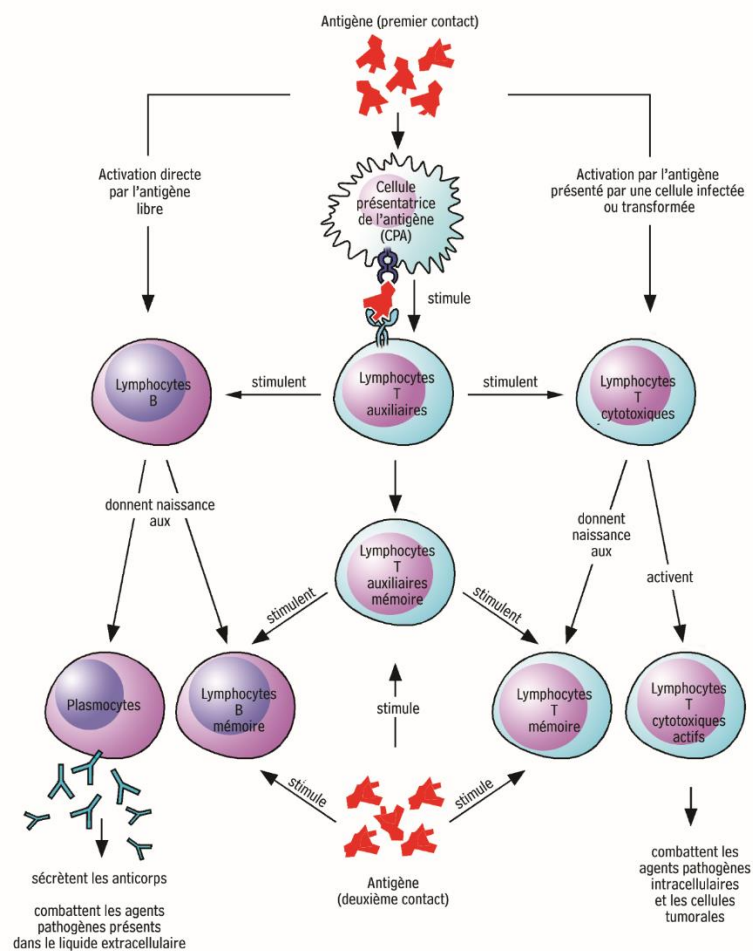


Figure 1 : Immunité cellulaire et immunité humorale (Le monde en images – 2008 (8))

2.2.3. Immunologie des vaccinations : (4,7,9)

Les vaccins peuvent induire différents types de réponses en fonction du germe :

- Une production d'anticorps (réponse humorale), pour les germes extra-cellulaires.
- Une production de lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires, amplifiant la production d'anticorps.
- Une production de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques, pour les germes intracellulaires.

Ainsi, la vaccination peut déclencher une réponse humorale ou cellulaire ou les deux à la fois, en fonction du germe (4,7).

Les mécanismes protecteurs des différents vaccins sont décrits dans le tableau 1.

Les vaccins vivants atténués sont capables de disséminer rapidement dans l'organisme et de se multiplier. Ainsi, ils sont capables d'induire une réponse immunitaire humorale et spécifique complète (induction de ly T CD4⁺ et CD8⁺), et de longue durée. Peu ou pas d'injections de rappels sont nécessaires avec ces vaccins. La seule exception concerne le vaccin contre le BCG, qui induit une réponse exclusivement spécifique et non humorale.

Le mécanisme protecteur des autres vaccins repose principalement sur la production d'anticorps, ainsi que celles de lymphocytes Th2 permettant de soutenir cette production (à l'exception des vaccins polysaccharidiques).

Les vaccins polysaccharidiques sont dits « T indépendants », ils activent directement et exclusivement les lymphocytes B. La production d'anticorps n'implique pas l'aide des lymphocytes Th2. Ils n'induisent pas de mémoire immunitaire prolongée et nécessitent plusieurs injections de rappels. Cependant, lorsqu'ils sont conjugués à une protéine porteuse (vaccins glycoconjugués), ils induisent une réponse lymphocytaire Th2, ce qui améliore l'effet mémoire.

Certains mécanismes peuvent être encore hypothétiques comme ceux du vaccin contre la coqueluche (celui-ci pourrait induire une immunité spécifique de type lymphocyte TH1).

Type de vaccins	Vaccins	Mécanismes protecteurs
Micro-organismes vivants	Polio oral, ROR, fièvre jaune	AC neutralisants + ly T CD4 ⁺ + ly T CD8 ⁺
	Varicelle	AC neutralisants + ly T CD4 ⁺ + ly T CD8 ⁺
	BCG	Ly T CD4 ⁺ (activation macrophagique)
Micro-organismes inactivés	Coqueluche (vaccins entiers)	AC+ ly T CD4 ⁺ (?)*
	Vaccin polio entier	AC neutralisants + ly T CD4 ⁺ (?)
	Hépatite A	AC neutralisants
Anatoxines	Tétanos et diphtérie	AC neutralisants antitoxines
Sous-unités	Hépatite B	AC neutralisants + (mémoire immunitaire)
	Coqueluche (vaccins acellulaires)	AC neutralisants + ly T CD4 ⁺ (?)
	Grippe	AC neutralisants + lyT CD4 ⁺ effecteurs (?)
Polysaccharides	Pneumocoque	AC opsonisants anti-capsule T indépendants
	Méningocoque	AC opsonisants anti-capsule T indépendants
Glycoconjugués	Hib conjugué	AC opsonisants (+ mémoire immunitaire)
	Pneumococcique conjugué	AC opsonisants(+ mémoire immunitaire)
	Méningococcique conjugué	AC opsonisants (+ mémoire immunitaire)

Tableau 1 : Vaccinologie - Joël Gaudelus - 2008 (9)

**(?) Ly T CD4⁺ = Mécanisme hypothétique d'une induction de lymphocytes de type TH1*

AC = anticorps

Ly = lymphocytes

2.3. Réponse primaire et réponse secondaire :

2.3.1. *La réponse primaire: (7)*

La réponse primaire est observée lors de la première injection vaccinale. On distingue trois phases :

- **La période de latence :** c'est la période entre la première injection vaccinale et l'apparition des anticorps. Elle peut varier de vingt-quatre heures à deux semaines. Elle dépend du développement du système immunitaire de l'individu, ainsi que de la dose, la nature, et la forme de l'antigène utilisé.
- **La période de croissance :** elle correspond à la croissance exponentielle du taux d'anticorps à partir de la fin de la période de latence. Ce taux d'anticorps atteint son maximum sur une période allant de quatre jours à quatre semaines. Généralement les Immunoglobulines M (IgM) sont produites avant les Immunoglobulines G (IgG).
- **La période de décroissance :** c'est la baisse du taux d'anticorps à la fin de la période de croissance. Elle est plus ou moins longue, elle dépend du taux de synthèse des anticorps.

2.3.2. *La réponse secondaire :(3,7)*

Un nouveau contact avec l'antigène déclenche la réponse secondaire qui se caractérise par sa rapidité d'apparition et son intensité. Elle est liée aux Lymphocytes B et T « mémoires ».

Il n'y a pas de phase de latence, le taux d'anticorps atteint son maximum en quelques jours et ils sont d'emblée de type IgG. La période de croissance est plus rapide et la période de décroissance est plus longue.

Les injections de rappel font appel à ce type de réponse. Il est important de respecter un délai adapté entre la première injection et un rappel.

En effet, si l'injection est réalisée trop tôt, les anticorps présents lors de la première vaccination masquent les antigènes injectés et la réponse secondaire ne se déclenche pas, rendant inefficace l'injection du vaccin. A l'inverse, si les rappels sont effectués trop tardivement, l'individu peut perdre ses cellules mémoires et l'injection des antigènes entrainera une réponse primaire. Le nombre de rappels à effectuer dépend du type de germe injecté.

TYPE DE VACCIN	PRIMOVACCINATION	RAPPELS
Diphthérie Tétanos Poliomyélite	2 doses à deux mois d'intervalle (2 mois et 4 mois) + 1 rappel (11 mois)	Enfants : 6ans, puis entre 11 et 13 ans Adultes : 25ans, 45 ans, 65 ans (puis tous les 10 ans à partir de 65 ans)
Coqueluche acellulaire	2 doses à deux mois d'intervalle (2mois et 4 mois) + 1 rappel (11mois)	Enfants : 6ans, puis entre 11 et 13 ans
Haemophilus influenzae de type b	2 doses à deux mois d'intervalle (2mois et 4 mois) + 1 rappel (11mois)	Ø
Hépatite B	2 doses à deux mois d'intervalle (2mois et 4 mois) + 1 rappel (11mois)	Ø (Sauf situations particulières)
Méningocoque C	1 dose à l'âge de 5 mois + 1 rappel à 12 mois	Ø
Infection à papillomavirus humains (HPV)	Vaccin quadrivalent (Gardasil®) : entre 11 et 13ans révolus, 2 doses espacées de 6mois. Vaccin nonavalent (Gardasil9®) : entre 11 et 14ans révolus, 2 doses espacées de 6 à 13 mois.	Ø
Pneumocoque	2 doses à deux mois d'intervalle (2mois et 4 mois) + 1 rappel (11mois)	Ø (Sauf situations particulières)
<i>Rougeole, Oreillons, Rubéole</i>	1 dose à l'âge de 12 mois + 1 rappel entre 16 et 18 mois.	Ø
Hépatite A	1 dose	1 rappel 6 à 12 mois plus tard.
Tuberculose	1 dose dès l'âge d'un mois	Ø
Typhoïde	1 dose	1 rappel tous les 3ans
Varicelle	2 doses espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou de 6 à 10 semaines (Varilrix®)	Ø
Zona	1 dose	Ø
Rage	3 doses aux jours 0, 7, 21 ou 28	Rappels en fonction du niveau de risque d'exposition + contrôles sérologiques.
Leptospirose	2 doses à 15 jours d'intervalle + 1 rappel 4 à 6 mois plus tard	Rappels tous les deux ans si l'exposition persiste.
<i>Fièvre jaune</i>	Avant l'âge de 2ans : 1 dose entre 9mois et 2ans + 1 rappel à 6ans. Adultes et enfants à partir de 2ans : 1 dose.	1 rappel tous les 10ans en cas de circulation active du virus.
Grippe saisonnière	De 6 mois à 8ans : 2 doses à un mois d'intervalle A partir de 9ans : 1 dose	Rappels annuels

Tableau 2 : Primovaccinations et injections de rappels – Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 (10)

2.4. Le système immunitaire du nouveau-né : (4,7)

A la naissance, le système immunitaire du nouveau-né n'est pas complètement mature. L'immunité humorale n'est pas mature avant l'âge de 18 mois. Mais les anticorps maternels passant la barrière placentaire sont encore présents chez le nouveau-né jusqu'à l'âge 5 mois, allant parfois jusqu'à 9 mois et plus dans certains cas. Les anticorps maternels sont de type IgG. L'immunité humorale du nouveau-né repose sur le principe de l'immunité passive : les défenses immunitaires sont assurées par les anticorps maternels. Quant à l'immunité cellulaire, elle est mature dès la naissance.

L'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps maternels. Ils peuvent inhiber les processus immunitaires liés à la vaccination contre certains germes. C'est le cas du vaccin contre la rougeole (les vaccins vivants atténués) qui n'est que partiellement efficace avant le 12ème mois. La vaccination contre la tuberculose (BCG) qui induit une immunité cellulaire peut être, elle, réalisée dès la naissance.

La détermination de l'âge pour chaque vaccination dépend également de l'épidémiologie des maladies, de la période de la vie où l'enfant y est le plus exposé et de l'aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale.

3. Les différents types de vaccins :

On distingue deux grandes classes de vaccins, les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés.

3.1. Les vaccins vivants atténués :

Ces vaccins contiennent des agents infectieux dit « vivants » qui ont été atténués. Cela signifie que les agents infectieux ont gardé leur capacité de multiplication dans le corps humain mais ont perdu leurs pouvoirs pathogènes.

L'atténuation des agents infectieux peut se faire par des cultures prolongées dans certaines conditions particulières ou par des techniques de génétique (élimination du gène de virulence de l'agent infectieux)(4).

Avantages : ce type de vaccin induit une très bonne réponse immunitaire de manière durable. Il ne nécessite généralement pas d'injections de rappels.

Inconvénients :

- L'agent infectieux peut revenir à une forme pathogène et provoquer la maladie après injection du vaccin.

Par exemple, le vaccin poliomyélite oral (VPO) est responsable de manifestations indésirables rares mais graves tels que la poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV), ou l'émergence de poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV) (11,12):

- **PPAV :** Après administration, des mutations du VPO lors de sa réplication peuvent survenir et modifier son phénotype atténué. Ainsi, les souches du VPO deviennent pathogènes et sont responsables de paralysie flasque aiguë. L'OMS estime que le risque de développer une PPAV est de « 2 à 4 cas pour une cohorte de naissance d'un million d'individus »(11).
- **PVDV :** Une modification génétique de la souche originale contenue dans le VPO peut aboutir à un PVDV capable d'entraîner des paralysies chez l'homme. Ce PVDV peut acquérir une capacité de circulation prolongée (PVDVc) et provoquer une flambée épidémique dans les zones à faible couverture vaccinale (ex : Somalie, République Démocratique du Congo). D'après l'OMS, ce cas est extrêmement rare, « ces dix dernières années, seules 24 flambées épidémiques de PVDVc sont survenues dans 21 pays entraînant plus de 750 cas de poliomyélite paralytique »(12).

Le VPO est utilisé dans les pays en voie de développement pour des raisons pratiques (voie orale, ne nécessitant pas de geste technique d'injection). Il n'est pas utilisé en France.

- Les personnes en état d'immunodépression congénitale ou acquise possèdent un système immunitaire trop affaibli pour pouvoir éliminer l'agent infectieux. On peut citer l'exemple de cas de BCGites disséminées après injection d'un vaccin contre le BCG chez une personne immunodéprimée. Le risque est compris entre 1,56 et 4,29 cas par millions de doses selon l'OMS(11).

3.2. Les vaccins inactivés : (13)

Ils sont composés d'agents infectieux tués par différents procédés chimiques et physiques. Ils ne peuvent pas se multiplier.

Avantages : Il n'y a pas de risque d'induire une maladie car il n'y a pas de composants vivants. Ils sont plus sûrs et plus stables que les vaccins vivants.

Inconvénients :

- Ils provoquent une immunité moins intense et plus courte par rapport aux vaccins vivants.
- Présence d'adjuvants : afin d'améliorer la réponse immunitaire.
- Des injections de rappels sont nécessaires.

Parmi les vaccins inactivés, on distingue :

- Les vaccins à germe entier « inactivés »
- **Les vaccins sous-unitaires** qui contiennent des fragments antigéniques de l'agent pathogène :
 - **Les vaccins « polysaccharidiques » :** les agents infectieux dont ils protègent sont les bactéries encapsulées. L'antigène injecté est un élément de la capsule des bactéries. Ils induisent une réponse immunitaire humorale et ne sont donc pas efficaces chez les enfants de moins de 2ans ;
 - **Les vaccins polysaccharidiques « conjugués » :** l'antigène est un élément de la capsule des bactéries conjugué à une protéine porteuse capable d'induire une réponse immunitaire cellulaire et donc efficace chez les jeunes enfants ;
 - **Les vaccins à base de protéines :** l'antigène est une protéine spécifique isolée de l'agent pathogène ;
 - **Les vaccins à anatoxines :** ils sont composés de toxines produites par les bactéries. Ces toxines ont été rendues inoffensives.

Vaccins	Vivants atténués	Inactivés	
		Entiers	Sous-unitaires
Viraux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fièvre jaune ▪ Oreillons ▪ Gastro-entérite à rotavirus ▪ Rougeole ▪ Rubéole ▪ Varicelle ▪ Zona 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encéphalite à tiques ▪ Encéphalite japonaise ▪ Hépatite A ▪ Poliomyélite ▪ Rage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus (HPV)
Bactériens	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tuberculose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choléra ▪ Leptospirose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haemophilus influenzae de type b (Hib) ▪ Infections à Méningocoque ▪ Typhoïde ▪ Pneumocoque ▪ Choléra (recombinant) ▪ Coqueluche acellulaire ▪ Diphtérie ▪ Tétanos

Tableau 3 : Classification des vaccins disponibles en France en 2016 – Ordre des pharmaciens

3.3. Les associations vaccinales :

Les associations vaccinales sont de deux types(7):

- **Les vaccinations combinées :** Afin de limiter le nombre d'injections à réaliser, un vaccin peut contenir plusieurs valences vaccinales et donc protéger contre différentes maladies en une seule injection. On parle de vaccins combinés ou polyvalents. Les développements des vaccins combinés ont amélioré l'acceptabilité des vaccinations par la population par le nombre d'injection diminué. Cependant, le mélange de vaccins obligatoires et recommandés, en l'absence d'alternative, est vu par certaines personnes comme une manière de les forcer à se faire vacciner (avant la réforme des 11 vaccins obligatoires)(14).

- **Les vaccinations simultanées :** Plusieurs vaccins, monovalents ou polyvalents, sont administrés à une même personne à des sites d'injection différents le même jour.

Concernant les délais entre l'administration de deux vaccins :

- Les vaccins inactivés peuvent être associés à d'autres vaccins inactivés ou vivants atténués. Il n'y a pas d'intervalles de temps à respecter.
- Deux vaccins vivants atténués doivent être administrés le même jour, sinon un délai minimum d'un mois doit être respecté entre les deux injections.

4. Les modes d'injection : (3,7)

4.1. La voie intra-musculaire (IM) :

Les injections intra-musculaires doivent être réalisées dans la partie antéro-latérale haute de la cuisse chez le nourrisson et dans la région deltoïdienne chez les enfants à partir de 18 mois et les adultes. L'aiguille doit être introduite de manière perpendiculaire au plan cutané.

Les injections intra-musculaires dans la fesse ne sont plus recommandées à cause du risque de lésion du nerf sciatique. De plus, l'injection dans cette région est souvent intra-graisseuse et non intra-musculaire ce qui réduit l'efficacité de la vaccination.

La voie intra-musculaire entraîne moins de réactions locales par rapport à la voie sous-cutanée. Cependant, elle est contre-indiquée en cas de pathologie hématologique avec trouble de la coagulation ainsi qu'en cas de prise de traitement anticoagulant en raison du risque d'apparition d'hématome sévère. Dans ces cas-là, la voie sous-cutanée est préférée.

En général, les vaccins inactivés adsorbés sur des sels d'aluminium sont préférentiellement administrés par voie intra-musculaire, afin de diminuer les réactions locales.

4.2. La voie sous-cutanée (SC) :

Les injections sous-cutanées sont réalisées dans la région du deltoïde. L'aiguille doit être inclinée à 45° par rapport au plan cutané.

Cette voie est adaptée généralement aux vaccins vivants atténués mais également en cas de contre-indication à la voie intra-musculaire.

4.3. La voie intradermique (ID) :

Actuellement, cette voie d'injection est réservée au vaccin contre la tuberculose (BCG). Elle se fait sur la face antérieure de l'avant-bras, et l'aiguille est introduite tangentiellement à la peau. Cet acte peut se révéler difficile, car elle nécessite une immobilisation complète du bras.

4.4. Autres voies d'injection :

Il existe une voie muqueuse orale pour le vaccin antipoliomyélitique oral et le vaccin contre le rotavirus. Le vaccin vivant antigrippal s'administre par voie muqueuse nasale.

4.5. Effets indésirables :

Les effets indésirables liés à l'injection sous-cutanée, intra-musculaire ou intradermique d'un vaccin sont des réactions locales au point d'injection : douleur, œdème, érythème, rougeur, abcès dans de rare cas (1 pour 100 000 à 1 pour 166 000 doses de vaccins diphtérie/tétanos/coqueluche(7)). Les injections par voie intra-musculaire dans la fesse peuvent entraîner un risque de lésion du nerf sciatique.

La littérature et les recommandations actuelles sur les modes d'administration des vaccins s'accordent sur le fait que les injections intra-musculaires entraîneraient moins de réactions locales que les injections sous-cutanées. Au niveau de la douleur au point d'injection, il ne semble pas y avoir de différences entre les deux voies d'injections (15).

Vaccins	Type	Voie d'injection
BCG SSI®	Vivant atténué	ID
Revaxis®	Inactivé, adsorbé	IM ou SC
Infanrix Tétra® , tétravac- acellulaire® , Boostrixtetra® , Repevax®	Inactivé, adsorbé	IM
InfanrixQuinta® , Pentavac®	Inactivé, adsorbé	IM
Infanrix Hexa® , Hexyon® , Vaxelis®	Inactivé, adsorbé	IM
Stamaril®	Vivant atténué	SC ou IM
Influvac® , Fluarixtetra® , Vaxigriptetra® , Influvac tetra®	Inactivé	IM ou SC
Act-Hib®	Inactivé	IM, SC possible si CI
Havrix®720 U , Avaxim® 80 U , Avaxim® 160 U , Havrix® 1440 U , Vaqta® 50 U	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Engerix® B10µ , HBVaxpro®5 µ , Engerix B20 µ , HBVaxpro®10µ	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Twinrix®Enfant , Twinrix®Adulte	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Spirolept®	Inactivé	SC
Nimenrix® , Menveo®	Inactivé, conjugué	IM
Menjugate® , Neisvac®	Inactivé, conjugué	IM
Bexsero®	Inactivé, adsorbé	IM
Cervarix® , Gardasil® , Gardasil9®	Inactivé, adsorbé	IM
Prevenar 13®	Inactivé, conjugué	IM
Pneumovax®	Inactivé	IM ou SC
Imovax Polio®	Inactivé	IM ou SC
Vaccin rabique Pasteur® , Rabipur®	Inactivé	IM
M-M-RVaxpro® , Priorix®	Vivant atténué	IM ou SC
Vaccin tétanique Pasteur®	Inactivé, adsorbé	IM
Typhim Vi® , Typherix®	Inactivé	IM ou SC
Tyavax®	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Varilrix®	Vivant atténué	SC
Varivax®	Vivant atténué	SC ou IM
Zostavax®	Vivant atténué	SC ou IM
Ticovac® 0,25 ml Enfant , Ticovac® 0,5 ml Adulte	Inactivé	IM, SC possible si CI
Encepur® 0,5 ml	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Ixiaro®	Inactivé, adsorbé	IM, SC possible si CI
Rotarix® , RotaTeq®	Vivant atténué	Voie orale

Tableau 4 : Mode d'administration des différents vaccins commercialisés en France d'après leur résumé des caractéristiques du produit (RCP).

5. Cycle de développement d'un vaccin :

5.1. Recherche et essais cliniques : (16,17)

Le développement d'un vaccin est un processus complexe, comprenant de longues phases d'études et nécessitant un investissement important. Le temps de développement d'un vaccin varie de 9 à 14 ans voire plus pour certains agents infectieux comme le VIH.

Une parfaite connaissance de la structure de l'agent pathogène visé est nécessaire afin de déterminer les protéines à utiliser dans le vaccin à développer : c'est la phase exploratoire.

Les vaccins « candidats » sont ensuite testés sur l'animal lors de la phase pré-clinique. L'objectif est d'évaluer la sécurité de l'antigène utilisé. Une dose optimale induisant une immunité suffisante sans induire de toxicité est déterminée. Ensuite, l'efficacité et la tolérance à cette dose sont évaluées. Ainsi, le meilleur candidat est sélectionné pour passer au test chez les êtres humains : c'est la phase clinique.

La phase clinique est réglementée. Il faut obligatoirement une autorisation de l'ANSM et un avis favorable de comité de protection des personnes (CPP) afin de commencer les tests. Cette phase comporte trois étapes :

- **Essais de phase I** sur 10 à 100 personnes : le vaccin est administré pour la première fois chez l'homme adulte et en bonne santé, même si le vaccin est destiné aux enfants. On étudie la tolérance et le pouvoir immunogène du vaccin.
- **Essais de phase II** sur 100 à 3000 personnes : la tolérance avec la formulation définitive du vaccin et le nombre de doses définies sont évalués chez une population dont le vaccin est recommandé (enfants, personnes âgées...).
- **Essais de phase III** sur plusieurs milliers de personnes : l'efficacité et la tolérance vaccinale sont évaluées à grande échelle.

L'établissement du procédé de fabrication industrielle du vaccin est établi durant les essais de phases II et III. Après validation de toutes ces phases, une procédure de demande de commercialisation peut être entamée.

5.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) : (18)

Les vaccins sont des médicaments immunologiques et sont soumis aux mêmes règles que tout autres médicaments concernant leur mise sur le marché. Ils doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée après évaluation de leur qualité pharmaceutique, de leur sécurité d'emploi et de leur efficacité. Pour cela, un dossier de demande d'AMM est réalisé comportant toutes les données obtenues durant les différentes phases pré-cliniques et cliniques. Une AMM peut être délivrée selon une procédure nationale par l'ANSM ou européenne par la commission européenne. Elle est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que d'une notice destinée au patient.

5.3. Méthodes de fabrication :(19)

La fabrication des vaccins comprend de nombreuses étapes et passe par la maîtrise de différents procédés longs et complexes. L'origine biologique des substances actives des vaccins implique des contrôles de qualité et de sécurité importants (70% du temps de fabrication). Ainsi, la durée de production d'un vaccin varie entre 6 et 22 mois.

La première grande étape de fabrication des vaccins est la production de la substance active. Elle dépend du type de vaccin. Cependant, on retrouve en général les mêmes étapes pour tous les vaccins :

- Constitution de la banque de germe ;
- Mise en culture et amplification : cultures cellulaires, œufs de poules ;
- Récolte ;
- Purification et concentration ;
- Inactivation de la substance produite si nécessaire par la chaleur ou par des agents chimiques (ex : formaldéhyde) ;
- Fabrication des valences antigéniques.

Des techniques de génie génétique permettent de produire certains vaccins. Cela consiste en l'introduction du gène de production d'un antigène dans une cellule animale ou une levure. L'antigène vaccinal est ainsi produit par ces cellules. Les vaccins produits par cette technique sont dits « recombinants ». Par exemple, les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus sont des vaccins recombinants.

La deuxième grande étape après la production de la substance active est la mise en forme pharmaceutique. Elle permet d'obtenir le produit final qui pourra être commercialisé. Elle comprend différentes étapes :

- Assemblage des valences pour les vaccins combinés ;
- Ajout d'adjuvants, de stabilisants, de conservateurs si nécessaire ;
- Mise en flacon ou en seringue de la préparation ;
- Lyophilisation si nécessaire ;
- Conditionnement : mise en boîte et étiquetage sous forme de lots ;
- Contrôle et libération des lots.

Les contrôles de qualité des vaccins doivent être effectués par le fabricant lui-même et par un autre organisme indépendant, le plus souvent l'ANSM. Plusieurs éléments sont contrôlés comme par exemple l'activité du vaccin, la stabilité des composants, la sécurité microbiologique. Ce double contrôle est une garantie supplémentaire de la sécurité et de la qualité des vaccins. Lorsque les lots sont conformes, un certificat de libération de lot permettant leur mise sur le marché et leur distribution est délivré.

5.4. Pharmacovigilance :

Selon l'ANSM, la pharmacovigilance est « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré »(20). Ainsi, comme tout autre médicament, les vaccins font l'objet d'une surveillance après leur mise sur le marché.

Il existe différents acteurs de la pharmacovigilance au niveau national (21) :

- **Les industriels** : les entreprises commercialisant un nouveau vaccin ont l'obligation de mener des études post-AMM de sécurité afin de détecter les effets indésirables rares ou retardés non référencés durant les études cliniques. Ils ont également pour obligation de mettre en place un service de pharmacovigilance afin d'enregistrer les effets indésirables déclarés et de les transmettre à l'ANSM.
- **Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)** : il en existe 31 en France. Ils ont pour rôle de recueillir, de rassembler, d'analyser les déclarations d'effets indésirables et de les transmettre à l'ANSM.
- **Les professionnels de santé** : ils ont pour obligation de déclarer tous les effets indésirables susceptibles d'être liés à un vaccin à un CRPV.

- **Patients ou associations de patients :** ils peuvent également déclarer un effet indésirable susceptible d'être lié à un vaccin, à un CRPV.
- **L'ANSM :** elle reçoit les déclarations d'effets indésirables et, est capable de prendre des mesures si nécessaire comme la modification, la suspension, ou le retrait d'AMM.

Les déclarations d'effets indésirables sont analysées et étudiées afin d'établir un lien de causalité avec le vaccin impliqué. Ce lien reste difficile à établir. Il est évalué par des experts en plusieurs domaines (maladies infectieuses, épidémiologie, immunologie...). Il repose en partie sur des études épidémiologiques d'où l'importance de la déclaration d'effets indésirables (22).

Il existe au niveau européen le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA). Cette instance se réunit une fois par mois et, évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Il existe également le système EudraVigilance qui est une base de données gérée par l'EMA et qui regroupe tous les effets indésirables suspectés des médicaments (21).

6. Composition des vaccins :

Un vaccin est composé d'un ou plusieurs agents pathogènes, que l'on considère comme le ou les principes actifs du vaccin, ainsi que des excipients. Certains vaccins contiennent un adjuvant, nécessaire à leur efficacité. Enfin, un vaccin peut contenir des résidus de substances utilisés lors de son processus de fabrication. Dans les tableaux 6 à 32, les compositions de tous les vaccins commercialisés en France sont décrites, après étude de leur RCP. Les tableaux de 5a à 5c sont un classement de toutes les substances décrites dans les tableaux 6 à 32.

6.1. Les adjuvants ou adsorbants utilisés en France : (23,24)

Les adjuvants désignent les substances utilisées pour stimuler le système immunitaire. Ils sont présents dans la plupart des vaccins inactivés. Ils ont pour rôle d'amplifier la réponse immunitaire dans la population générale, mais aussi, dans les populations au système immunitaire fragile comme les personnes âgées et immunodéprimées. La présence d'adjuvants permet également de réduire les doses d'antigènes dans les vaccins, ainsi que le nombre d'injections nécessaires pour être immunisé. Les différents adjuvants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France sont résumés dans le tableau 5a.

Les adjuvants les plus utilisés actuellement sont les sels d'aluminium. Ils sont utilisés depuis les années 1920. Les sels d'aluminium sont sous la forme de précipité d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium sur lesquels sont adsorbés les antigènes vaccinaux. Les sels d'aluminium agissent en prolongeant la présence de l'antigène au site d'injection, ce qui favorise l'induction de la voie Th2 (activation de lymphocytes B mémoires, et de plasmocytes). Ils permettent également d'augmenter la captation de l'antigène par les macrophages et cellules présentatrices de l'antigène. De plus, il pourrait jouer un rôle dans la stimulation de la voie Nalp3, aboutissant à la production des cytokines IL-1 et IL18. Les sels d'aluminium sont donc responsables de l'induction de taux élevés et durables d'anticorps spécifiques contre les agents pathogènes extracellulaires et les toxines.

Les limites de l'utilisation des sels d'aluminium sont qu'ils n'entraînent pas une augmentation de production d'anticorps suffisante contre les petits peptides ou certains vaccins (thyphoïde, virus influenza). De plus, ils n'induisent pas d'immunité cellulaire.

Un adjuvant phospholipidique est utilisé dans le vaccin contre le papillomavirus (Cervarix®). Il s'agit de l'adjuvant system 04 ou AS04. Ce système associe un sel d'aluminium avec une molécule de lipide, le monophosphoryllipid A (MPL). Le MPL est un dérivé détoxifié du lipopolysaccharide, qui est un composant de la membrane des bactéries Gram-négatives *Salmonella minnesota*. Le MPL est capable d'activer les TLR4 (Toll like receptor 4), ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et interleukine 6). Ces cytokines permettent la stimulation de la maturation des cellules présentatrices de l'antigène. Les MPL possèdent la particularité d'activer une réponse lymphocytaire Th1, nécessaire pour neutraliser les germes intra-cellulaires (à la différence des sels d'aluminium).

D'autres adjuvants sont utilisés en dehors de la France comme les virosomes dans un vaccin contre la grippe saisonnière (Inflexal® commercialisé par le laboratoire Crucell) et un vaccin contre l'hépatite A (Epaxal® commercialisé par le laboratoire Crucell). Des adjuvants à base d'émulsions huile dans l'eau (MF59, AFO3, ASO3), composés de squalènes, ont été utilisés dans des vaccins contre le virus influenza (Fluad®, Pandemrix®, Focetria®, Humenza®).

6.2. Les conservateurs : (23)

Les conservateurs ont pour rôle de prévenir la croissance de bactéries ou de champignons dans le vaccin, tels que : *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*. Un bon conservateur ne doit pas entraîner de toxicité et ne doit pas dénaturer les autres substances présentes dans le vaccin. Ils sont souvent utilisés durant le processus de fabrication des vaccins et peuvent être présents à l'état de trace.

D'autres conservateurs sont rajoutés dans certains vaccins. Il en existe trois types : le phénol, le phénoxyéthanol et le formaldéhyde. Le thiomersal n'est plus utilisé comme conservateur en France. L'Agence Européenne d'Evaluation du Médicament (EMA) a demandé aux industriels de travailler au retrait de cet agent dans les vaccins en 1999.

L'amélioration des technologies de fabrication tend à réduire la nécessité d'ajouter des conservateurs pour contrôler la charge microbienne au cours du processus de fabrication.

6.3. Les stabilisants : (23)

Des agents stabilisants sont ajoutés dans les vaccins durant leur procédé de fabrication. Ils ont pour rôle de protéger le ou les principes actifs contre certaines conditions défavorables durant certaines étapes de la fabrication comme la lyophilisation ou la chaleur. Ainsi, des sucres, des amino-acides, des protéines (d'origine humaines ou animales), des agents tensio-actifs peuvent être rajoutés. Ces agents forment une matrice protectrice autour des agents pathogènes contenus dans le vaccin et leurs évitent, par exemple, d'adhérer aux parois de la fiole durant l'étape de lyophilisation.

Des tampons sont également rajoutés afin de stabiliser le pH de la préparation, ainsi que des sels afin d'assurer l'isotonie de la préparation.

6.4. Les résidus : (9,23)

Des résidus de substances utilisées durant le processus de fabrication peuvent être retrouvés dans un vaccin. En effet, pour certains vaccins, il est impossible de supprimer tous les résidus lors de l'étape de purification. De plus, il est parfois impossible de prouver que tous les résidus ont été supprimés. La quantité de certains résidus est tellement faible, qu'ils ne sont pas détectés par les technologies actuelles, et sont considérés comme absents pour des raisons pratiques. En résumé, il est impossible de connaître les quantités exactes de résidus présents dans les vaccins, sachant que de nombreuses étapes de fabrication peuvent réduire, voire éliminer un grand

nombre de ces substances. Ainsi, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins, les résidus décrits sont dits présents « à l'état de traces ». Ainsi, on peut retrouver :

- Des traces d'antibiotiques utilisés lors du processus de mise en culture des agents pathogènes ;
- Des traces de substances inactivatrices (lors de la phase d'inactivation) tels que le formaldéhyde et le glutaraldéhyde ;
- Des résidus bactériens et cellulaires selon le mode de culture comme l'ovalbumine pour les vaccins cultivés sur des œufs embryonnés de poules (ex : Influvac tétra®) ;
- Des traces du milieu nutritif, utilisé lors de l'étape de culture cellulaire (milieu 199 Hanks, milieu de base de Eagle) ;
- D'autres substances utilisées dans le processus de fabrication (surfactant, détergent...).

Agents conservateurs	Formaldéhyde Phénoxyéthanol Phénol	
Adjuvants ou adsorbants : Substances « Immunostimulantes »	Les sels d'aluminium :	Hydroxyde d'aluminium hydraté (Al ³⁺) Phosphate d'aluminium (AlPO ₄) Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe
	Combinaison de sels d'aluminium /monophosphoryllipid A (MPL) :	Adjuvant system 04 (ASO4) = sels d'aluminium + monophosphoryllipid A (MPL)

Tableau 5.a : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France : les adjuvants et les agents conservateurs.

Résidus du milieu de culture :	Antibiotiques :	Néomycine Gentamicine Streptomycine Polymyxine B Chlortétracycline
	Substances inactivatrices :	Formaldéhyde Glutaraldéhyde
	Cellules utilisées pour le milieu de culture :	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné Cellules diploïdes humaines (MRC5, W138) Cellules en lignée continue : Vero, CHO Levure saccharomyces cerevisiae Levure Hansenulapolyomorpha Bactérie Escherichia.coli Baculovirus Trichoplusia ni
	Milieus nutritifs : Acides aminés + sels minéraux + vitamines + eau pour préparations injectables (ppi)	Milieu M 199 avec sels de Hanks Milieu minimum essentiel Eagle (MEM) Milieu de Base de Eagle Sels minéraux : sulfate de magnésium
	Détergents :	Bromure de cetyltriméthylammonium Octoxinol-9 (ou Triton X-100) Désoxycholate de sodium
	Antiseptiques :	Ethanol Borax, Borate de sodium Métabisulfite de sodium
	Agents de conservation :	Hydrogénosuccinate d'alpha tocophérole
	Agents utilisés dans la fabrication du vaccin :	Edétate disodique (EDTA) : chélateur de métaux Thiocyanate de potassium
	Indicateur de pH :	Rouge de phénol

Tableau 5.b : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France - Les résidus du milieu de culture.

Agents stabilisants :	Protéines :	Albumine humaine Gélatine Albumine de sérum bovin Polygeline
	Sucres :	Lactose Saccharose Mannitol Sorbitol
	Acides-aminés :	L-glutamate de potassium Histidine L-asparagine
	Tampons (stabilisateurs du pH) :	Acide acétique Acide citrique Acide succinique Citrate d'ammonium ferrique Hydroxyde de sodium Acide chlorhydrique Trométamol Phosphate disodique Phosphate de sodium Phosphate monopotassique Phosphate dipotassique Phosphate disodique dihydraté Adipate disodique
	Sels :	Chlorure de sodium Chlorure de potassium Chlorure de calcium dihydraté Chlorure de magnésium hexahydraté Sulfate de calcium
	Tensio-actifs :	Polysorbates 80 Polysorbates 20
	Solvant :	Eau pour préparation injectable (ppi) Glycérol

Tableau 5.c : Synthèse des différents composants retrouvés dans les vaccins commercialisés en France - Les agents stabilisants.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Revaxis® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,35 mg	Formaldéhyde Phénoxy-éthanol Acide acétique Hydroxyde de sodium Milieu 199Hanks	

Tableau 6 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
InfanrixQuinta® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg	Poudre Hib : Lactose anhydre Suspension DTCaP: Chlorure de sodium, Milieu M199, ppi	Sulfate de néomycine Sulfate de polymyxine B Polysorbate 80
Pentavac® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 mg	Suspension : Milieu de Hanks sans rouge de phénol, Acide acétique ou hydroxyde de sodium, Formaldéhyde, Phénoxyéthanol, ppi. Poudre : Saccharose, Trométamol, Acide chlorhydrique concentré	Glutaraldéhyde Néomycine Streptomycine Polymyxine B

Tableau 7 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche - Haemophilus influenzae b (Hib).

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
InfanrixTetra® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg	Chlorure de sodium Milieu M 199	
Tétravac-acellulaire® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 mg	Milieu de Hanks sans rouge de phénol Acide acétique et/ou hydroxyde de sodium Formaldéhyde Ethanol ppi	Glutaraldéhyde, Néomycine Streptomycine Polymyxine B
Boostrixtetra® Produit sur cellules VERO	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 mg Phosphate d'aluminium 0,2 mg	Milieu M199	
Repevax® Produit sur cellules VERO	Phosphate d'aluminium 1,5 mg	Phénoxyéthanol Polysorbate 80 ppi	Formaldéhyde Glutaraldéhyde Streptomycine Néomycine Polymyxine B Albumine de sérum bovin

Tableau 8 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<i>Infanrix Hexa</i> [®] Produit sur cellules VERO, et cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg Phosphate d'aluminium 0,32 mg	Poudre : Lactose anhydre Suspension : Chlorure de sodium, Milieu 199	Formaldéhyde Néomycine Polymyxine
<i>Hexyon</i> [®] Produit sur cellules VERO et cellules de levure (<i>Hansenulapolyomorpha</i>)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,6 mg	Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Trométamol, Saccharose, Acides aminés essentiels dont la L- phénylalanine, ppi	Glutaraldéhyde Formaldéhyde Néomycine Streptomycine Polymyxine B
<i>Vaxelis</i> [®] Produit sur cellules VERO, et cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Phosphate d'aluminium 0,17 mg Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,15 mg	Phosphate de sodium, ppi	Glutaraldéhyde Formaldéhyde Néomycine Streptomycine Polymyxine B

Tableau 9 : Composition des vaccins commercialisés en France : Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche - Hib - Hépatite B.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Stamaril® <i>Vaccin vivant</i> Produit sur embryons de poulet	Ø	Poudre : Lactose, Sorbitol E420, Chlorhydrate de L-Histidine, L-Alanine, Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monopotassique anhydre, Chlorure de calcium, Sulfate de magnésium Solvant : Chlorure de sodium, ppi	

Tableau 10 : Composition des vaccins commercialisés en France : Fièvre jaune.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Act-Hib®	Ø	Poudre : Trométamol, Saccharose, Acide chlorhydrique concentré Solvant : Chlorure de sodium, Ppi	Formaldéhyde

Tableau 11 : Composition des vaccins commercialisés en France : Haemophilus influenzae b.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<p>Influvac tétra®</p> <p>Cultivés sur œufs embryonnés de poules</p>	∅	Chlorure de potassium, Phosphate monopotassique, Phosphate disodique dihydraté, Chlorure de sodium, Chlorure de calcium dihydraté, Chlorure de magnésium hexahydraté, ppi	Œufs (ovalbumine, protéines de poulet), Formaldéhyde, Bromure de cétyltriméthylammonium, Polysorbate 80 Gentamicine
<p>Vaxigrip tétra®</p> <p><i>Grippe saisonnière</i></p> <p>Cultivés sur œufs embryonnés de poules</p>	∅	Solution tampon : Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monopotassique, ppi	Ovalbumine, Néomycine, Formaldéhyde, Octoxinol-9
<p>Fluarix tétra®</p> <p>Cultivés sur œufs embryonnés de poules</p>	∅	Chlorure de sodium 3,75 mg Phosphate disodique dodécahydraté 1,3 mg Phosphate monopotassique 0,2 mg Chlorure de potassium 0,1 mg Chlorure de magnésium hexahydraté, Hydrogénosuccinate d'alpha tocophéryle, Polysorbate 80, Octoxinol 10, ppi	Œufs (tels qu'ovalbumine, protéines de poulet), Formaldéhyde, Sulfate de gentamicine, Désoxycholate de sodium

<p>Influvac®</p> <p>Cultivés sur œufs embryonnés de poules</p>	<p>Ø</p>	<p>Chlorure de potassium, Phosphate monopotassique, Phosphate disodique dihydraté, Chlorure de sodium, Chlorure de calcium dihydraté, Chlorure de magnésium hexahydraté, ppi</p>	<p>Œufs (ovalbumine, protéines de poulet), Formaldéhyde, Bromure de cétyltriméthylammonium, Polysorbate 80 Gentamicine</p>
---	----------	--	--

Tableau 12 : Composition des vaccins commercialisés en France - Grippe saisonnière.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Havrix® 720 Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	Hydroxyde d'aluminium 0,25 mg	Polysorbate 20, Acides aminés, Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, ppi	
Avaxim® 80 U Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,15 mg	Phénoxyéthanol, Formaldéhyde, Milieu 199 Hanks (sans rouge phénol) supplémenté avec du polysorbate 80	
Avaxim® 160 U Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 mg	Phénoxyéthanol, formaldéhyde, Milieu 199 Hanks* (sans rouge phénol) supplémenté avec du polysorbate 80	
Havrix 1440® Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	Hydroxyde d'aluminium 0,5 mg	Polysorbate 20, Acides aminés, Phosphate disodique, Phosphate monopotassique, Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, ppi	
Vaqta 50 U® Produit sur des fibroblastes diploïdes humaines (MRC-5)	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,45 mg	Borate de sodium, Chlorure de sodium, ppi	Néomycine, Formaldéhyde

Tableau 13 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite A.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Engerix® B10 µg Produit dans des cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,25 mg	Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monosodique, ppi	
HBVaxpro 5 µg® Produit dans des cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,25 mg	Chlorure de sodium, Borax, ppi	Formaldehyde, Thiocyanate de potassium
Engerix® B20 µg Produit dans des cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg	Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monosodique, ppi	
HBVaxpro® 10 µg Produit dans des cellules de levures (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,50 mg	Chlorure de sodium, Borax, ppi	Formaldéhyde, Thiocyanate de potassium

Tableau 14 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite B.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Spirolept® <i>Leptospirose</i>	Ø	Chlorure de sodium, Phosphate disodique dodécahydraté, Phosphate monopotassique, Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, ppi	

Tableau 15 : Composition des vaccins commercialisés en France - Leptospirose.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Twinrix® Enfant Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC- 5) et decellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Phosphate d'aluminium 0,2 mg Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,025 mg	Chlorure de sodium, ppi	Néomycine
Twinrix® Adulte Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC- 5) et decellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Phosphate d'aluminium 0,4 mg Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,05 mg	Chlorure de sodium, ppi	Néomycine

Tableau 16 : Composition des vaccins commercialisés en France - Hépatite A et B.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Nimenrix® <i>Vaccin conjugué</i>	∅	Poudre : Saccharose, Trométamol Solvant : Chlorure de sodium, ppi	
Menveo® <i>Vaccin conjugué</i>	∅	Poudre : Saccharose, Phosphate monopotassique Solution : Phosphate monosodique monohydraté, Phosphate disodique dihydraté, Chlorure de sodium, ppi	

Tableau 17 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoques A, C, Y, W.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Menjugate® <i>Vaccin conjugué</i>	Hydroxyde d'aluminium 0,3 à 0,4 mg	Histidine, Chlorure de sodium, ppi	
Neisvac® <i>Vaccin conjugué</i>	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg	Chlorure de sodium, ppi	

Tableau 18 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoque C.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Bexsero® Produit dans des cellules d' <i>Escherichia.coli</i>	Hydroxyde d'aluminium 0,5 mg	Chlorure de sodium, Histidine, Saccharose, ppi	

Tableau 19 : Composition des vaccins commercialisés en France - Méningocoque B.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Cervarix® Produit avec l'aide de Baculovirus et de cellules dérivées de <i>Trichoplusia ni</i>	ASO4 50 µg Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg	Chlorure de sodium, Phosphate monosodique dihydraté, ppi	
Gardasil® Produit à partir cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,225 mg	Chlorure de sodium, L-histidine, Polysorbate 80, Borate de sodium,ppi	
Gardasil®9 Produit à partir cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe 0,5 mg	Chlorure de sodium, L-histidine 18, Polysorbate 80, Borate de sodium,Ppi	

Tableau 20 : Composition des vaccins commercialisés en France : Papillomavirus humains.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Prevenar 13® <i>Conjugué</i>	Phosphate d'aluminium 0,125 mg	Chlorure de sodium, Acide succinique, Polysorbate 80, 2-phénoxyéthanol, ppi	
Pneumovax® <i>Non conjugués</i>	Ø	Phénol, Chlorure de sodium, ppi	

Tableau 21 : Composition des vaccins commercialisés en France : Pneumocoque.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Imovax Polio® Produit sur cellules VERO	Ø	Phénoxyéthanol, Formaldéhyde, Milieu 199 de Hanks, Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	Néomycine, Streptomycine Polymyxine B

Tableau 22 : Composition des vaccins commercialisés en France : Poliomyélite.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Vaccin rabique Pasteur® Produit sur cellules VERO	Ø	Poudre : Maltose, Solution d'albumine humaine à 20 %, Milieu de Base de Eagle, ppi Solvant : Chlorure de sodium, ppi	
Rabipur® Produit sur cellules d'embryon de poulet	Ø	Poudre : Trométamol, Chlorure de sodium, Edétate disodique, L-glutamate de potassium, Polygeline, Saccharose Solvant : ppi	Protéines de poulet (ovalbumine), Sérum-albumine humaine, Néomycine, Chlortétracycline, Amphotéricine B

Tableau 23 : Composition des vaccins commercialisés en France : Rage.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<p>M-M-RVaxPro®</p> <p><i>Vaccin vivant</i></p> <p>Produit sur cellules d'embryon de poulet et fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38</p>	∅	<p>Poudre :</p> <p>Sorbitol (14,5 mg), Phosphate de sodium, Phosphate de potassium, Saccharose, Gélatine hydrolysée, Milieu 199 Hanks, Milieu minimum essentiel Eagle (MEM), L-glutamate de sodium, Néomycine, Rouge de phénol, Bicarbonate de sodium, Acide chlorhydrique, Hydroxyde de sodium</p> <p>Solvant :ppi</p>	<p>Albumine recombinante humaine, Néomycine</p>
<p>Priorix®</p> <p><i>Vaccin vivant</i></p> <p>Produit sur cellules d'embryon de poulet et cellules diploïdes humaines (MC-5)</p>	∅	<p>Poudre :</p> <p>Acides aminés, Lactose (anhydre), Mannitol, Sorbitol (9 mg)</p> <p>Solvant : ppi</p>	<p>Néomycine</p>

Tableau 24 : Composition des vaccins commercialisés en France : Rougeole - Oreillons - Rubéole.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<i>Typhim Vi</i> ®	Ø	Phénol, Solution tampon : Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monosodique dihydraté, ppi	

Tableau 25 : Composition des vaccins commercialisés en France - Typhoïde.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<i>Tyavax</i> ® Produit sur cellules diploïdes humaines MRC-5	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 mg	Solution de 2-phénoxyéthanol, Formaldéhyde, Milieu 199 Hanks (sans rouge de phénol), polysorbate 80, Solution tampon phosphate : Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monosodique dihydraté,ppi	Néomycine

Tableau 26 : Composition des vaccins commercialisés en France - Typhoïde et Hépatite A.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Varilrix® <i>Vaccin vivant</i> Produit sur cellules diploïdes humaines MRC-5	∅	Poudre : Lactose, Sorbitol (6mg), Mannitol, Acides aminés Solvant : ppi	Néomycine
Varivax® <i>Vaccin vivant</i> Produit sur cellules diploïdes humaines MRC-5	∅	Poudre : Saccharose, Poudre : Gélatine hydrolysée, Urée, Chlorure de sodium, L-glutamate monosodique, Phosphate disodique anhydre, Phosphate monopotassique, Chlorure de potassium Solvant : ppi	Néomycine

Tableau 27 : Composition des vaccins commercialisés en France - Varicelle.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Zostavax® Produit sur cellules diploïdes humaines MRC-5	∅	Poudre : Saccharose, Gélatine hydrolysée, Chlorure de sodium, Phosphate de potassium dihydrogéné, Chlorure de potassium, L-Glutamate monosodique monohydraté, Phosphate de sodium, Hydroxyde de sodium, Urée Solvant : ppi	Néomycine

Tableau 28 : Composition des vaccins commercialisés en France – Zona.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Rotarix® Vaccin vivant Produite sur cellules Vero	∅	Saccharose (9mg), Sorbitol (13,5mg) Adipate disodique, Milieu Eagle, ppi	
RotaTeq® Vaccin vivant Produite sur cellules Vero	∅	Saccharose (1080mg), Citrate de sodium, Phosphate monosodique monohydraté, Hydroxyde de sodium, Polysorbate 80, ppi	

Tableau 29 : Composition des vaccins commercialisés en France - Gastro entérite à rotavirus.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
<p>Ticovac®0,25ml enfant</p> <p><i>Encéphalite à tiques</i></p> <p>Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,17 mg</p>	<p>Albumine humaine, Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monopotassique, ppi, Saccharose</p>	
<p>Encepur®</p> <p><i>Encéphalite à tiques</i></p> <p>Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,3 à 0,4 mg</p>	<p>Saccharose, Chlorure de sodium, Trométamol, ppi</p>	<p>Formaldéhyde, Chlortétracycline, Gentamycine, Néomycine, Résidus d'œuf et protéines de poulet</p>
<p>Ticovac®0,5ml adulte</p> <p><i>Encéphalite à tiques</i></p> <p>Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet</p>	<p>Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,35 mg</p>	<p>Albumine humaine, Chlorure de sodium, Phosphate disodique dihydraté, Phosphate monopotassique, Saccharose, ppi,</p>	

Tableau 30 : Composition des vaccins commercialisés en France - Encéphalite à tiques.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Ixiaro® Produite sur cellules Vero	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,25 mg	Chlorure de sodium, Phosphate monopotassique, Phosphate disodique, ppi	Métabisulfite de sodium

Tableau 31 : Composition des vaccins commercialisés en France - Encéphalite japonaise.

Vaccins	Composition inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)		
	Adjuvant(s)	Excipient(s)	Résidu(s)
Vaccin AJ Vaccine <i>Vaccin vivant</i>	∅	Poudre : Glutamate de sodium Solvant : Sulfate de magnésium heptahydraté, Phosphate dipotassique, Acide citrique monohydraté, L-asparagine monohydratée, Citrate d'ammonium ferrique, Glycérol à 85%, ppi	
Vaccin BIOMED-LUBLIN <i>Vaccin vivant</i>	∅	Poudre : Glutamate de sodium Solvant : Solution isotonique de chlorure de sodium	

Tableau 32 : Composition des vaccins commercialisés en France - BCG (tuberculose).

7. Effets indésirables et contre-indications :

7.1. Contre-indications :

Dans certaines situations, les vaccins sont contre-indiqués de manière temporaire(3) :

- Convalescence
- Fièvre, état fébrile
- **Affections aiguës** : cependant les affections aiguës sans traitement antibiotique et peu fébriles (ex : rhinopharyngite) ne sont pas une contre-indication à la vaccination. En effet, ces affections sont fréquentes durant l'enfance et peuvent être à l'origine de retard de vaccination, voire de non-vaccination.

Les contre-indications définitives à la vaccination selon la Haute Autorité de Santé (HAS) sont :

- **Allergie grave** connue à un ou plusieurs composants du vaccin.
- Antécédant de réactions allergiques graves lors d'une injection d'un vaccin.
- Immunodépression congénitale ou acquise pour les vaccins vivants atténués.

Il est important de préciser que les vaccins vivants atténués possèdent des contre-indications particulières (4):

- **Tout état d'immunodépression (congénitale ou acquise)** : infection par le VIH, traitement immunosuppresseur, personne ayant subi une greffe d'organe.
- **Grossesse et allaitement** : par précaution, les vaccins vivants ne sont pas administrés chez la femme enceinte, cependant une vaccination par erreur ne nécessite pas une interruption de grossesse.
- **Enfants de moins de 6 mois pour certains vaccins vivants atténués** : en raison de leur système immunitaire immature. Par exemple, la vaccination contre la rougeole entraîne un syndrome d'immunodéficience chez ces enfants. Le vaccin ROR est indiqué à partir de 12 mois chez l'enfant.

7.2. Effets indésirables :(25)

Tout comme les médicaments, les vaccins ne sont pas sans risques et des effets indésirables peuvent survenir. L’OMS parle de « *manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) qui correspondent à tout événement médical fâcheux qui se produit à la suite de l’administration d’un vaccin et qui n’a pas nécessairement de lien causal avec la vaccination*»(25). Ils sont de plus en plus redoutés par la population. Ces manifestations sont classées en 5 catégories décrites ci-dessous.

7.2.1. Réaction liée au vaccin :

Il s’agit des réactions dirigées contre un ou plusieurs composants d’un vaccin. Elles sont le plus souvent mineures. Elles se déclenchent quelques heures après l’injection et disparaissent rapidement (en 24h à 48h). Elles se caractérisent par des troubles bénins :

- **Réactions au point d’injection** : douleur, rougeur, œdème, érythème.
- **Réactions systémiques** : fièvre, perte d’appétit, céphalées, douleurs musculaires, malaise.

Vaccin	Réactions locales	Réactions systémiques	
	(douleur, gonflement, rougeur)	Fièvre >38 °C	Irritabilité, malaise et symptômes systémiques
BCG ¹	90–95 %	–	–
Anti-Hépatite B	Adultes jusqu'à 15 %, enfants jusqu'à 5 %	1–6 %	–
Anti-Hib	5–15 %	2–10 %	
Antirougeoleux/RR/ROR	~ 10 %	5–15 %	5 % (éruption)
VPO	Aucune	Moins de 1 %	Moins de 1 % ²
Anticoquelucheux ³	Jusqu'à 50 %	Jusqu'à 50 %	Jusqu'à 55 %
Antipneumococcique conjugué ⁵	~ 20 %	~ 20 %	~ 20 %
Antitétanique/DT/DT adulte	~ 10 % ⁴	~ 10 %	~ 25 %
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Tissu froid sur le site d'injection • Paracétamol ⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Boissons par voie orale • Port de vêtements légers • Éponge tiède ou bain • Paracétamol ⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydratation par voie orale

1. La réactogénicité locale varie d'une marque de vaccin à une autre, selon la souche et le nombre d'antigènes viables dans le vaccin.

2. Diarrhée, maux de tête et/ou douleurs musculaires.

3. Le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTCa) a un taux de réaction inférieur à celui du vaccin anticoquelucheux à germes entiers (DTCe).

4. Le taux de réactions locales risque d'augmenter avec les doses de rappel, jusqu'à 50–85 %.

5. Source: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/>

6. Dose de paracétamol : jusqu'à 15 mg/kg toutes les 6–8 heures, maximum de 4 doses par 24 heures.

VPO : Vaccin Poliomyélite Oral

Figure 2 : Les réactions mineures, communes aux vaccins et leur traitement (OMS – Les bases de la sécurité des vaccins(25)).

Des réactions sévères peuvent survenir. Elles sont rarement mortelles mais peuvent se révéler parfois invalidantes. En voici quelques exemples :

- **Troubles neurologiques** : convulsions, épisode d'hypotonie-hyporéactivité, pleurs prolongés du nourrisson, encéphalopathie, méningites.
- Thrombopénies
- **Choc anaphylactique** : il s'agit d'une réaction allergique contre l'un des composants du vaccin. Elle peut être fatale si elle n'est pas correctement prise en charge.

Ces réactions sont considérées comme graves si elles entraînent un décès, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, une incapacité permanente ou importante, ou si le pronostic vital est engagé.

Vaccin	Réaction *	Délai de survenue ²⁶	Fréquence par doses administrées
BCG ²⁸	Dissémination fatale de l'infection par le BCG	1–12 mois	0,19–1,56/1 000 000
VPO ²⁹	Poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV) ^{**}	4–30 jours	2–4/1 000 000
DTCe ³⁰	Pleurs prolongés et convulsions ^{***}	0–24 heures	<1/100
	Episode d'hypotonie-hyporéactivité	0–24 heures	<1/1000–2/1000
Rougeole ³¹	Convulsions fébriles	6–12 jours	1/3000
	Thrombopénie	15–35 jours	1/30 000
	Anaphylaxie	1 heure	1/100 000

* Pas de réaction (à l'exception de l'anaphylaxie) si la personne est déjà immunisée (90 % des personnes recevant une seconde dose) ; les enfants de plus de six ans ont peu de risque de faire des convulsions fébriles.

** Le risque de PPAV est plus important pour la première dose (1 pour 750 000 contre 1 pour 5,1 millions pour les doses ultérieures), ainsi que pour les patients adultes et immunodéprimés.

*** Les convulsions sont principalement fébriles. Le risque de convulsion dépend de l'âge. Il est nettement inférieur chez les enfants de moins de 4 mois.

DTce : vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche

Figure 3 : Réactions sévères aux vaccins infantiles, fréquence et délai de survenue (OMS – Les bases de la sécurité des vaccins(25)).

7.2.2. Réaction liée à un défaut de qualité du vaccin :

Un défaut ou plusieurs défauts de qualité du vaccin, y compris le dispositif d'administration peuvent être à l'origine de réactions indésirables.

Lors du procédé de fabrication, la phase d'inactivation de l'agent pathogène peut être insuffisante et cela peut avoir des conséquences graves. Un incident est survenu avec le premier vaccin poliomyélite inactivé (VPI) en 1955 aux Etats-Unis, le Cutter incident. Un défaut du procédé d'inactivation du virus de la poliomyélite a entraîné 61 cas de poliomyélites paralytiques associées au vaccin, 80 cas contacts (contamination par un membre de la famille atteint de PPAV) dans les familles, 17 cas contacts dans la communauté ainsi que 11 décès(26).

Des défauts au niveau du dispositif d'administration peuvent entraîner des événements indésirables. Par exemple, depuis juillet 2015, des fuites au niveau de la seringue de certains vaccins issues du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) ont été signalées (taux de survenue : 2,6 pour 100 000 doses). Lorsque la fuite se produit lors de l'injection du vaccin, la quantité administrée peut être diminuée et entraîner théoriquement une diminution de l'efficacité du vaccin, pouvant nécessiter l'administration d'une deuxième dose. Le laboratoire GSK a informé de ce risque les professionnels de santé en avril 2018(27).

7.2.3. Réaction liée à une erreur de vaccination :

Des réactions indésirables peuvent survenir à cause d'erreurs de vaccination. Elles peuvent être liées au manque de formation des agents lors de campagnes de vaccination, d'erreurs médicales de la part des professionnels de santé, ou de manques d'informations auprès de la population. Ces erreurs sont évitables, d'où l'importance de les référencer afin de les éviter.

Elles regroupent :

- **Les injections non stériles de vaccins :** réutilisation d'aiguilles, aiguilles mal stérilisées, vaccin et diluant contaminés.
Types de réactions indésirables possibles : réactions locales, choc toxique, maladies transmissibles par le sang, septicémie.

- **Des erreurs de reconstitutions :** reconstitution avec le mauvais diluant, vaccin mal secoué, administration d'un autre médicament à la place du vaccin.
Types de réactions indésirables possibles : réactions locales, inefficacité du vaccin, effet du médicament administré à la place du vaccin, choc toxique, décès.

- **Mauvais site d'injection :** BCG injecté par voie sous cutanée, injection dans la fesse.
Types de réactions indésirables possibles : réactions locales, lésion du nerf sciatique.

- **Mauvaises conditions de transports et de stockage :** rupture de la chaîne du froid, vaccin qui a gelé durant le transport.
Types de réactions indésirables possibles : réactions locales, inefficacité du vaccin.

- **Non-respect des contre-indications :** administration d'un vaccin vivant chez une personne immunodéprimée par exemple.
Types de réactions indésirables possibles : réactions sévères.

7.2.4. Réaction liée à l'anxiété face à la vaccination :

L'acte d'injection lors de la vaccination est une source de peur pour les enfants ainsi que les adultes. Ils peuvent réagir par anticipation avant ou juste après l'injection. Ces réactions sont liées à la peur de l'injection et non au vaccin. Ainsi, des évanouissements, des vomissements, une hyperventilation voire plus rarement des convulsions peuvent survenir. Il est important de rassurer ce type de patients afin d'éviter ces effets.

7.2.5. *Evènement fortuit (coïncidence) :*

Les évènements fortuits sont des réactions indésirables qui surviennent après une vaccination (le jour même, quelques jours, voire quelques semaines après) mais qui n'ont pas de lien avec le vaccin injecté.

La majorité des vaccinations est réalisée durant l'enfance, période où apparaissent les maladies congénitales et les affections neurologiques. Ainsi, un lien entre le vaccin administré et l'apparition de la maladie peut s'établir sans relation de cause à effet (exemple : mort subite du nourrisson après injection d'un vaccin).

Il est difficile de différencier ces évènements fortuits des évènements réellement liés à la vaccination. Les professionnels de santé utilisent différentes méthodes afin de les différencier :

- Comparaison du taux d'une réaction indésirable particulière observée dans une population vaccinée au taux de cette même réaction indésirable chez une population non vaccinée (taux de base).

Taux observé – Taux de base = Taux de réaction lié au vaccin

- Estimation du nombre attendu d'évènements fortuits en tenant compte de l'incidence normale de la maladie et des décès dans les groupes d'âges concernés ainsi qu'à la couverture vaccinale et la période de vaccination.

- Comparaison du taux observé d'une réaction indésirable particulière au taux « attendu » de cette même réaction indésirable dans une population vaccinée. Cette méthode est utilisée lorsque l'on ne connaît pas le taux de base de la réaction indésirable.

Taux observé > Taux attendu = Lien entre la réaction indésirable et le vaccin suspecté.

8. La couverture vaccinale en France :

Selon l'institut national de veille sanitaire (INVS), la couverture vaccinale « *correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné* ». C'est un outil indispensable aux responsables de santé publique. Ils ont pour mission de suivre et d'évaluer régulièrement la couverture vaccinale pour tous les vaccins. Cela permet de vérifier l'application des programmes de vaccination mis en place (28).

Les objectifs fixés par la loi du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique concernant la couverture vaccinale sont les suivants (29) :

- La couverture vaccinale des maladies à prévention vaccinale (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, maladies infectieuses à *Haemophilus influenzae b*, rougeole, rubéole, oreillons, hépatite B) doit atteindre 95%.
- La couverture vaccinale de la grippe saisonnière doit atteindre 75% dans les groupes à risque (personnes souffrant de certaines affections longues durées, personnes âgées de 65 ans et plus, professionnels de santé).

Le figure 2 issue de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)(30), reflète l'état des lieux de la couverture vaccinale par valence en 2015 :

- **Objectif des 95% atteint** pour la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos, la coqueluche et l'*haemophilus influenzae b* (Hib). Ces taux élevés de couverture vaccinale ont permis l'élimination de la diphtérie et de la poliomyélite, ainsi que la quasi-élimination des infections massives à Hib (10,30).
- **Objectif des 95% non atteint** pour l'hépatite B, le pneumocoque, le ROR et le méningocoque C. La couverture vaccinale reste insuffisante pour ces maladies, ce qui peut avoir pour conséquence la réémergence d'épidémie. Par exemple, entre 2011 et 2016, 298 cas d'infections graves à méningocoque C (méningites ou septicémies) ont entraîné 29 décès chez des sujets âgés de 1 à 24 ans non vaccinés (30).

L'objectif des 75% de couverture vaccinale de la grippe saisonnière dans les groupes concernés est non atteint. D'après une enquête de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la couverture vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus était de 50,8% pour la saison de 2015 à 2016 (31). Une enquête nationale réalisée par l'institut national de veille sanitaire (INVS), entre 2010 et 2011, estime une couverture vaccinale des professionnels de santé à 27,5% ce qui est insuffisant(31).

Catégorie de vaccin	Valence	Couverture vaccinale
1ère catégorie : vaccins obligatoires ou ne pouvant être administrés indépendamment des vaccins obligatoires*	Diphtérie, tétanos, poliomyélite primovaccination	98,9 %
	Diphtérie, tétanos, poliomyélite rappel	96,7 %
	Coqueluche primovaccination	98,6 %
	Coqueluche rappel	96,3 %
	Haemophilus influenzae b primovaccination	98,0 %
	Haemophilus influenzae b rappel	95,7 %
2ème catégorie : vaccin recommandé administré ou non avec les vaccins obligatoires (selon utilisation vaccin hexavalent ou pentavalent)	Hépatite B 3 doses	88,1 %
3ème catégorie : vaccin recommandé nécessitant une injection séparée mais administré en même temps que les vaccins obligatoires	Pneumocoque conjugué 3 doses	91,4 %
4ème catégorie : vaccins recommandés administrés à des âges différents des vaccins obligatoires	ROR 1 dose	90,5 %
	ROR 2 doses	78,8 %
	Méningocoque C **	70,9 %

* en toute rigueur, il est possible d'utiliser un vaccin quadrivalent qui ne contient pas la valence Hib, mais ce vaccin n'est pratiquement jamais utilisé

** couverture vaccinale estimée à partir de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (SNIIR-AM) pour l'année 2016

Figure 4 : Couverture vaccinale pour les vaccinations obligatoires et recommandées de l'enfant de 2ans en France en 2015 – inpes.santepubliquefrance.fr (30)

9. La politique vaccinale en France : (10)

Les niveaux de couverture vaccinale insuffisants pour certaines vaccinations sont responsables de morbidités et de mortalités résiduelles. Ainsi, le gouvernement a pris une mesure. Depuis le 1^{er} janvier 2018, l'obligation vaccinale chez les nourrissons a été élargie à 11 vaccins obligatoires. Ainsi, 8 vaccins jusqu'alors recommandés (vaccins contre l'haemophilus influenzae B, la coqueluche, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le méningocoque C et le pneumocoque) deviennent obligatoires.

Cette mesure a été proposée par Agnès Buzyn, ministre des solidarités et de la santé. En France, la politique vaccinale est établie par le ministre chargé de la santé. Il fixe les conditions d'immunisation et énonce les recommandations nécessaires. Il publie le calendrier vaccinal après avis de la Haute Autorité de la santé (HAS).

Le calendrier vaccinal concerne les personnes résidant en France. On y retrouve les recommandations vaccinales en fonction de l'âge. En plus des recommandations dites « générales », on distingue les recommandations « particulières ». Elles incluent les personnes à risque accru de complications, d'expositions ou de transmissions (ex : personnes immunodéprimées), ainsi que les personnes étant exposées professionnellement (ex : personnels soignants).

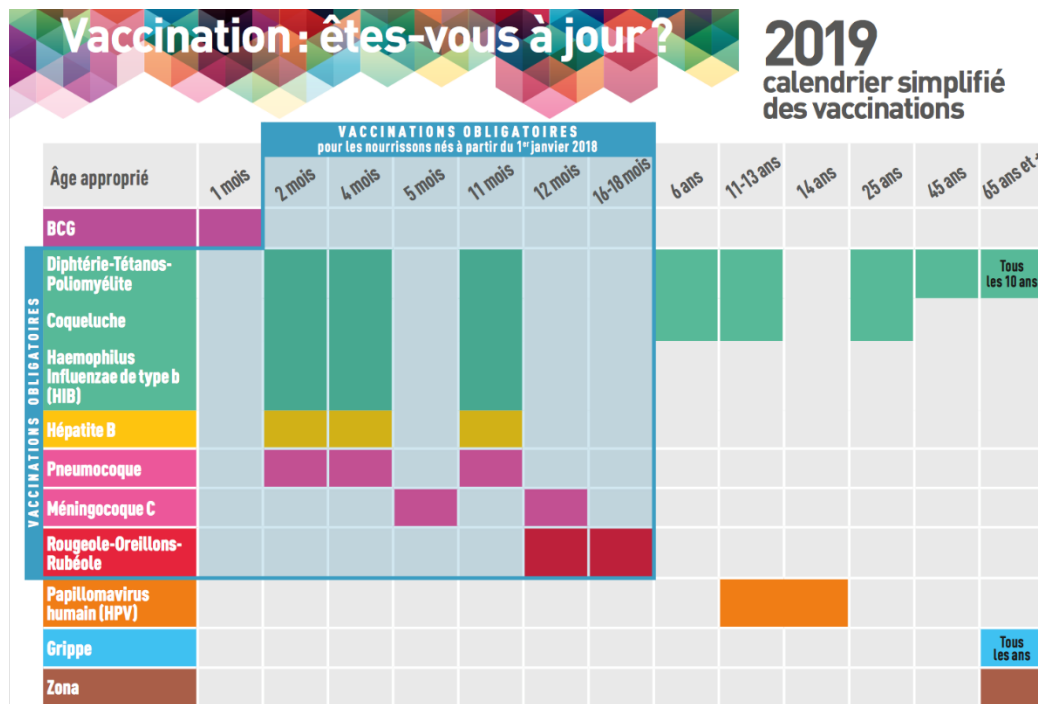


Figure 5 : Calendrier simplifié des vaccinations 2018 – <https://solidarites-sante.gouv.fr> (10)

II. DEUXIEME PARTIE : LES DIFFERENTES CONTROVERSES ET IDEES RECUES DE LA POPULATION RETROUVEES DANS LES MEDIAS ET LES RESEAUX SOCIAUX

Les controverses, ainsi que les idées reçues de la population concernant la vaccination, ou un vaccin en particulier, sont fortement exprimées sur internet (via les réseaux sociaux), ainsi que dans les médias. La deuxième partie de ce travail relève les principales et plus fréquentes d'entre elles. Ainsi, cette partie se divise en affirmations relevées sur internet ainsi que dans les médias, suivie d'une analyse de chacune d'entre elles.

1. « La présence d'aluminium dans les vaccins est dangereuse » :

La découverte des propriétés adjuvantes des sels d'aluminium a été faite en 1926, par Glenny et coll. Depuis, ils sont les adjuvants vaccinaux les plus utilisés dans le monde. Ils sont indispensables à l'efficacité de nombreux vaccins. Leur utilisation ainsi que leur sécurité est souvent remise en cause, malgré un recul de 90 ans d'utilisation (32).

1.1. « Les doses d'aluminium dans les vaccins sont trop importantes » :

Les doses d'aluminium dans les vaccins sont largement inférieures aux doses retrouvées dans notre environnement. Les sources principales d'aluminium dans l'environnement sont l'alimentation (tableau 33), l'eau de boisson, certains médicaments comme les pansements gastriques, l'air, les locaux professionnels, les anti-transpirants (32,33).

Groupes de produits	Moyenne Al (en mg/kg)
Crustacées et mollusques	17,12
Biscuits	5,29
Pain, biscottes	4,06
Chocolat	3,69
Légumes	3,22

Tableau 33 : Teneur moyenne en aluminium de certains groupes d'aliments – Agence Française de sécurité sanitaire des aliments (33)

Quelques chiffres :

Selon la Food and Drug Administration (FDA), la quantité maximale autorisée, par dose de vaccin, est de 0,85 mg. Les apports totaux non professionnels en aluminium dans notre environnement, sont estimés entre 3 et 15 mg/jour, ce qui est supérieur à la dose apportée par les vaccins. Une estimation indique qu'à l'âge de 60 ans, un individu aura ingéré, selon son mode de vie, une quantité inférieure ou égale à 328 g d'aluminium. S'il a respecté parfaitement le calendrier vaccinal durant toute sa vie, il en aura reçu 0,004 g (34).

1.2. « L'aluminium est toxique » :

La compréhension de la pharmacocinétique de l'aluminium présent dans l'environnement, ainsi que celle des adjuvants aluminiques, est essentielle pour comprendre la ou les toxicités qu'ils peuvent engendrer.

1.2.1. *Pharmacocinétique de l'aluminium présent dans notre environnement : (35)*

Absorption : L'aluminium est absorbé principalement par les voies pulmonaires (< 3%), digestives (< 1%) et cutanées (0,01%).

Distribution : L'aluminium est distribué dans l'ensemble des tissus et est stocké principalement au niveau des os (50%), du foie (23%), et des poumons (23%). Une plus faible partie peut s'accumuler dans le cerveau, ainsi qu'au niveau du système immunitaire et hématopoïétique (4%).

Élimination : dans le cas d'une exposition modérée, l'aluminium est éliminé à 80% par voie rénale de manière lente. En cas d'expositions importantes, l'aluminium est stocké dans les compartiments osseux, et son élimination est prolongée. Selon l'académie nationale de pharmacie, l'élimination de l'aluminium est décrite selon un mode triphasique et dépend du niveau d'exposition :

- Première phase sanguine : demi-vie de 8h ;
- Deuxième phase tissulaire : demi-vie de plusieurs semaines ;
- Troisième phase osseuse : demi-vie supérieure à un an.

1.2.2. Pharmacocinétique des adjuvants aluminiques : (35,36)

Après injection par voie intra-musculaire d'un vaccin contenant un adjuvant aluminique, il y a une persistance des agrégats d'aluminium au site d'injection de manière plus ou moins longue, puis ils se dissolvent dans le tissu interstitiel (le phosphate d'aluminium se dissout plus rapidement que l'hydroxyde d'aluminium).

L'utilisation d'isotope radioactif a permis de déterminer la distribution de ces adjuvants dans l'organisme (les doses d'aluminium dans les vaccins étant très faibles, il est impossible de mesurer une variation de concentration dans le sang, les tissus ou les urines par des dosages traditionnels). Une étude expérimentale, réalisée en 1997 par Flarend et coll (37), s'intéresse à la cinétique de l'aluminium vaccinal chez le lapin. Ils ont injecté, par voie intra-musculaire, 0,85 mg d'adjuvant aluminique (hydroxyde d'aluminium ou phosphate d'aluminium) marqué à l'aluminium 26. Ils ont observé les éléments suivants :

- **Augmentation de la concentration sanguine en aluminium :** la concentration sanguine en aluminium augmente de 2ng/ml pour les deux types d'adjuvants. Extrapolé à l'homme, « une dose de 0,85mg par voie IM produirait théoriquement une augmentation plasmatique maximale de 0,04 ng, soit 0,8% de la concentration de l'aluminium sanguin » (36).
- **Distribution tissulaire :** les deux types d'adjuvants aluminiques ont la même répartition tissulaire. La concentration d'Al²⁶ mesurée dans les organes suit l'ordre suivant : rein > rate > foie > cœur > ganglion > cerveau.
- **Elimination :** les adjuvants sont excrétés par voie rénale, l'hydroxyde d'aluminium est cependant éliminé de manière plus lente que le phosphate d'aluminium.

Cette étude expérimentale sert pour la modélisation de la pharmacocinétique des adjuvants. Les conclusions des auteurs se veulent rassurantes sur la sécurité des adjuvants aluminiques : « il est peu probable que l'aluminium apporté par les vaccins ait une influence significative sur le risque d'exposition à l'aluminium en général et que ceci explique la sécurité réelle des adjuvants aluminiques »(36).

1.2.3. Toxicité de l'aluminium :

La toxicité de l'aluminium se caractérise par des effets neurotoxiques qui se traduisent principalement par une altération de la mémoire, de la cognition et du contrôle psychomoteur. Ces effets neurotoxiques peuvent entraîner des encéphalopathies. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune preuve de toxicité neurologique liée à l'aluminium issu de l'alimentation ou des adjuvants. Seules des quantités massives d'aluminium dans le corps sont toxiques, et responsables d'une symptomatologie clinique. De plus, les toxicités décrites, sont toujours associées à des apports supérieurs aux capacités d'élimination de l'organisme (ex : insuffisants rénaux). Ainsi, les cas de neurotoxicités ont été principalement décrits dans les situations suivantes (35):

- **Patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés :** les apports en aluminium étaient présents, dans les années 1970, dans les eaux de dialyse de manière importante. Les patients hémodialysés, étant insuffisants rénaux, ne pouvaient pas éliminer l'aluminium. Cela a eu pour origine des intoxications neurologiques, de type encéphalopathie. Des affections du système hématopoïétique, de type anémie microcytaire hypochrome, ont également été décrites. Depuis le début des années 1990, ces intoxications sont devenues rares, du fait de la mise en place d'un système de traitement des eaux efficace pour diminuer la teneur en aluminium (38).
- **Nourrissons prématurés nourris par alimentation parentérale :** des troubles neuromoteurs ont été constatés chez des prématurés soumis à une alimentation parentérale prolongée. Une contamination aluminique de certains nutriments, durant le procédé de fabrication des poches de nutrition parentérale, peut être observée (ex : extraction de l'aluminium du verre par les solutés), et entraîner des toxicités chez le prématuré, car sa fonction rénale est diminuée (39).
- **Exposition professionnelle :** dans le milieu de l'électrometallurgie, du soudage et oxycoupage de l'Al, ainsi que l'utilisation de pesticide à base de phosphore d'aluminium, des cas isolés de neurotoxicités ont été rapportés, après inhalation d'aluminium.

A forte dose, l'aluminium se stocke dans le système osseux et peut entraîner des troubles osseux (ostéomalacie, ostéopathie adynamique).

Les valeurs toxicologiques de référence :

- La dose journalière tolérable fixée par l'OMS est de 1mg/kg de poids corporel.
- La dose d'aluminium administrable par voie intraveineuse, sans toxicité documentée est comprise entre 1 et 2 mg.

1.2.4. Toxicité des adjuvants vaccinaux :

Les adjuvants aluminiques sont bien tolérés. Ils peuvent cependant entraîner des effets indésirables locaux au point d'injection vaccinal tels que des granulomes ou « pseudo abcès ». Ils peuvent également entraîner des réactions plus importantes, mais bénignes, comme des tuméfactions pseudo-phlegmoneuses (35).

1.3. « L'aluminium est responsable d'une pathologie, la myofasciite à macrophages » :

La myofasciite à macrophages (MFM) est décrite comme « *une entité histologique, caractérisée par une lésion inflammatoire localisée au point d'injection vaccinal (le plus souvent muscle deltoïde)* » (40). Un groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies, a décrit en 1998, cette lésion histologique, après biopsie du muscle deltoïde de patients souffrant de myalgies diffuses. Depuis, plusieurs études ont suivi au fil des années, provenant en grande majorité des mêmes auteurs.

Entre 2002 et 2017, 515 cas de myofasciite à macrophages ont été notifiés aux centres de pharmacovigilance. Selon l'association E3M (Entraide aux Malades de la Myofasciite à Macrophages), ce chiffre est largement sous-estimé (35,41).

1.3.1. Un lien de causalité reconnu entre cette lésion et les vaccins à base d'adjuvants aluminiques :

En 2001, le lien entre les lésions de MFM et les sels d'aluminium présents dans les vaccins est établi, reposant sur les arguments suivants (35,41):

- La localisation des lésions de MFM se retrouve exclusivement au niveau du muscle deltoïde gauche, siège de la vaccination en France.
- L'analyse des macrophages (rayons X, spectrométrie d'absorption atomique) présent dans les lésions de MFM, ont révélé la présence de molécules d'hydroxyde d'aluminium.
- L'interrogatoire des patients, présentant une lésion de MFM, a montré qu'ils ont tous reçu une ou plusieurs injections de vaccins contenant des sels d'aluminium, par voie intra-musculaire.
- La reproduction chez l'animal de lésions de MFM après injection de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium (hépatite B, diphtérie, tétanos).

Cette lésion est considérée comme une trace de la vaccination par les autorités de santé.

1.3.2. Un lien de causalité non démontré entre la lésion de MFM et un éventuel syndrome clinique :

Plusieurs publications (le plus souvent des analyses rétrospectives), contenant des descriptions de symptômes susceptibles d'être associées à la MFM, ont été publiées par le groupe d'étude du GERMMAD, au fil des années. Plusieurs symptômes sont décrits chez les patients atteint de MFM :

- Myalgies ;
- Syndrome de fatigue chronique ;
- Arthralgies ;
- Des symptômes cognitifs (troubles de la mémoire, difficultés d'attention, troubles de l'humeur).

Les différentes analyses de ces travaux, faites par les autorités de santé, ainsi qu'une partie de la communauté scientifique, révèlent une impossibilité de définir un syndrome de MFM pour les raisons suivantes :

- **Hétérogénéité et non spécificité des symptômes décrits** : le tableau clinique des sujets présentant une lésion de MFM est variable selon les collectifs décrits (42). De plus, les symptômes décrits sont très hétérogènes et non spécifiques (le syndrome de fatigue chronique, les troubles musculosquelettiques, la fibromyalgie, ont une forte prévalence en France). En effet, certains symptômes proches du syndrome de fatigue chronique restent difficiles à caractériser (41). Une revue de médecine interne en 2005 remarque que la symptomatologie clinique « *est mentionnée de manière extrêmement sommaire* » (43) et que « *l'absence de classification ou d'utilisation de critères publiés laissent planer un flou empêchant d'individualiser la MFM de la fibromyalgie* » (43).
- **Imprécisions dans les définitions de cas pathologiques de MFM** : il existe une extrême variation du délai d'apparition des symptômes après la vaccination, selon les cas décrits. Cela rend difficile la définition d'un cas pathologique de MFM. Les publications les plus récentes considèrent que les lésions de MFM sont pathologiques lorsqu'elles persistent plus de 2 ans après injection. Dans des publications antérieures, ce seuil était établi à 18 mois (35,41).

De plus, les analyses soulèvent des biais notamment un biais de recrutement et de confusion :

- **Les patients inclus dans les études présentaient déjà des pathologies**, tels que des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique...), des maladies neuromusculaires inflammatoires (sclérose en plaque) ou non (dystrophie musculaire). Ainsi, les symptômes décrits peuvent être liés à ces maladies, et non aux lésions de MFM : « *le fait que la douleur conduise à la biopsie ne signifie pas automatiquement que l'inflammation objectivée soit responsable de la douleur* » (43). Par exemple, dans une de leur étude, les auteurs estiment que 15 à 20 % des personnes présentant une lésion de MFM ont développé une maladie auto-immune. Selon le HCSP, « *il serait plus exact de dire que ces malades présentant une maladie auto-immune avérée ont eu une biopsie musculaire parce qu'ils se plaignaient de douleurs musculaires* » (41).

- **Les périodes de recrutement de patients se sont fait en pleine polémique sur les effets secondaires du vaccin contre l'hépatite B.** Il existe la possibilité que les antécédents de vaccination soient intervenus dans la décision de pratiquer une biopsie(41).

D'autres éléments, en faveur d'une absence de lien entre les lésions de MFM et un syndrome clinique, sont aussi relevés (35,40,41):

- Les syndromes de MFM sont décrits chez les adultes, et non chez les enfants, alors que la population pédiatrique est la plus exposée aux vaccins. « *Depuis 2002, aucun cas déclaré n'est survenu chez des enfants de moins de 2 ans. Un seul cas était âgé de moins de 10 ans (8 ans)* » (40).
- La majorité des publications concernant les descriptions de cas de MFM proviennent des mêmes auteurs français. A part quelques cas isolés, il existe très peu de publications dans la littérature internationale.

Plusieurs rapports des autorités de santé, ainsi que des institutions nationales et internationales, ont fait suite à tous ces travaux sur la MFM :

- **Le comité consultatif mondial pour la sécurité vaccinale (GACVS) (1999 et 2002) (44,45) :** Le GACVS est composé d'un groupe consultatif indépendant d'experts cliniques et scientifiques qui donnent des conseils à l'OMS sur les problèmes de sécurité vaccinale susceptible d'avoir une portée mondiale.
- **L'AFSSAPS en 2003 :** Selon les recommandations du GACVS, l'AFSSAPS a réalisé en 2002 une étude cas-témoins dont les résultats ont été publiés en 2003 (46). Un des objectifs de cette étude était de rechercher une association entre la lésion histologique caractérisant la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique. L'étude n'a pas permis de conclure à une association entre la lésion et l'existence d'un syndrome clinique spécifique. De nouvelles études de ce type sont aujourd'hui impossibles en raison d'un biais d'indication lié à la médiatisation de la MFM : « *les patients ayant été préalablement vaccinés par des vaccins contenant de l'aluminium et présentant des symptômes évocateurs de « MFM-maladie » sont maintenant plus souvent biopsiés que les patients sans antécédents récents de vaccination présentant les mêmes symptômes. Une étude épidémiologique conclurait à tort à une association entre la vaccination et la survenue de ces symptômes* » (40).

- **L'académie de médecine en 2012** (36)
- **Le Haut Conseil de Santé Publique en 2013** (41)
- **L'académie de pharmacie en 2016** (35)

Tous ont conclu en l'absence de lien de causalité entre les signes cliniques et la présence d'aluminium dans les vaccins. La conclusion d'une revue pédiatrique publiée en 2005, semble bien résumer la vision de la MFM par la majorité de la communauté scientifique et des autorités de santé : « *l'hypothèse de biais d'échantillonnage inhérents à la forte prévalence et à la faible spécificité des symptômes comme les myalgies et la fatigue au sein d'une population majoritairement vaccinée avec des adjuvants à base de sels d'aluminium reste l'hypothèse la plus probable* » (42).

Afin d'expliquer les symptômes cliniques décrits liés aux lésions de MFM, les auteurs ont poursuivi leur recherche en s'axant sur deux hypothèses : l'existence d'une susceptibilité génétique et la migration de l'aluminium dans le cerveau. La migration de l'aluminium dans le cerveau est une hypothèse émise à la suite d'études expérimentales faites chez la souris, dont l'une a été publiée dans la revue *Toxicology* (47). Celle-ci montre qu'après injection intramusculaire chez la souris, de l'aluminium est retrouvé dans le cerveau pour des concentrations faibles d'aluminium (200 microgrammes) mais pas pour des concentrations élevées (400 ou 800 microgrammes). Cette étude a fait l'objet de critiques relatives à des problèmes méthodologiques (interprétation des tests comportementaux, quantité d'aluminium utilisée très largement supérieure à celle utilisée chez l'homme, et intervalle de temps entre les injections beaucoup plus faible que celles réalisées selon le calendrier vaccinal chez l'homme) et est considérée comme non transposable à l'homme. Elle ne permet pas de conclure en un lien entre la lésion de MFM et les syndromes cliniques décrits dans les précédentes études (40,41).

En conclusion, aucun lien entre les lésions de MFM et un syndrome clinique n'a été démontré à ce jour. La poursuite de la recherche au niveau national et international est encouragée. Cependant, même si l'existence d'un syndrome clinique lié à la MFM venait à être démontrée un jour, « *son caractère exceptionnel ne conduirait pas à remettre en cause la balance bénéfices-risques des vaccins contenant de l'aluminium dans leurs conditions habituelles d'administration conformément au calendrier vaccinal* » (40).

2. « Les vaccins sont responsables de pathologies » :

2.1. « Les vaccins sont responsables de maladies auto-immunes » :

2.1.1. Le développement d'une maladie auto-immune après la vaccination : un risque théorique (36,48)

Sur le plan théorique, il est effectivement possible que l'injection d'un adjuvant provoque un phénomène d'auto-immunité. Des maladies auto-immunes ont déjà été réalisées expérimentalement chez certains animaux, après injection d'une grande quantité d'auto-antigènes combinés à un adjuvant puissant (adjuvant complet de Freund à base de mycobactéries tuées). Ainsi, une encéphalomyélite allergique expérimentale avec la protéine basique de la myéline, une thyroïdite avec la thyroglobuline ont pu être induites. Cependant, tous les adjuvants ne sont pas capables d'induire ces réactions et les réactions induites n'ont pas duré dans le temps.

Hypothèse des mécanismes pouvant provoquer l'induction d'une maladie auto-immune par la vaccination :

Schématiquement, certains antigènes, par mimétisme moléculaire, pourraient induire des lymphocytes auto-réactifs à l'origine d'un phénomène d'auto-immunité. Ce phénomène est cependant insuffisant pour aboutir au développement d'une maladie auto-immune. Il faut, en complément, que ce mécanisme d'auto-immunité échappe à une contre-régulation naturelle du système immunitaire et qu'un phénomène supplémentaire d'activation et de costimulation intervienne pour déclencher une pathologie auto-immune (48).

Cependant, ce mécanisme n'est pas bien connu et constitue seulement une hypothèse. Ainsi, pour démontrer un lien de causalité entre la vaccination et l'apparition de maladies auto-immunes, il faut se tourner vers d'autres moyens, notamment les études épidémiologiques. Pour ce faire, il faut que la maladie auto-immune soit clairement identifiable et réponde à des critères cliniques précis.

2.1.2. L'importance des études épidémiologiques dans la détermination d'un lien de causalité :

Il existe un risque théorique qu'une vaccination puisse favoriser ou déclencher une maladie auto-immune sur un terrain probablement prédisposé. Ce risque est considéré comme extrêmement faible (48). Seules des études épidémiologiques réalisées sur un groupe de population important, prenant en compte les risques de biais (existence de nombreux autres facteurs environnementaux pouvant intervenir), peuvent montrer une augmentation de ce risque. Il existe des réseaux de pharmacovigilance internationaux, qui sont responsables de ces études et qui restent vigilants quant à toute suspicion entre un vaccin et l'apparition d'une maladie auto-immune.

2.1.2.1. Mise en évidence de risques augmentés de pathologies auto-immunes avec certains vaccins :

Purpura thrombopénique immunologique / vaccin ROR : le lien de causalité entre cette pathologie et le vaccin contre le ROR a été reconnue. Le risque d'apparition de cette pathologie après la vaccination est de 1/30000 (48). Cependant, le risque de développer cette pathologie est plus importante après une infection naturelle par la rougeole (1/6000) ou la rubéole (1/3000) (49). Ainsi, la vaccination contre le ROR est maintenue.

Narcolepsie avec catalepsie / vaccin H1N1v : après vaccination avec le vaccin contre la grippe pandémique H1N1v (Pandemrix®). L'agence européenne du médicament (EMA) a estimé que le risque de développer cette pathologie été multiplié par 6 à 13 après vaccination avec le Pandemrix® (3 à 7 cas pour 100 000 vaccinés). La responsabilité de l'adjuvant présent (ASO3) a été suspectée, mais non démontrée. L'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux (dont le vaccin) a été avancée (48).

2.1.2.2. *Des études épidémiologiques se veulent rassurantes sur l'innocuité de certains vaccins soumis à controverse :*

Sclérose en plaque / vaccin contre le papillomavirus :

En France, une adolescente a développé une sclérose en plaque (SEP) deux mois après une deuxième injection du vaccin Gardasil®, en 2013. À la suite de cet événement médiatisé, une plainte avait été déposée auprès de l'ANSM ainsi que du laboratoire fabricant du vaccin Gardasil®. L'ANSM, ainsi que l'assurance maladie, ont publié une étude en 2015, étude qui avait pour but d'estimer les risques absolus et relatifs de maladies auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées, comparativement à celles non vaccinées. L'étude inclut 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans entre 2008 et 2012. Cette étude a pris en compte 14 maladies auto-immunes dont les affections démyélinisantes du système nerveux central. L'analyse des résultats de cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue de maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaque, chez les jeunes filles vaccinées (50,51).

Sclérose en plaque / vaccin contre l'hépatite B :

Le lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaque a été très médiatisé à l'époque. La controverse est née dans les années 1990. En 1995, les autorités sanitaires recommandent de vacciner contre l'hépatite B les nourrissons, les adolescents, ainsi que les adultes à risques. Les campagnes publicitaires ainsi que la communication officielle sur ces recommandations ont provoqué une importante activité de vaccinations (75 millions de doses fin 1997). Plusieurs milliers d'adultes se sont fait vacciner à cette époque, âge où débute la sclérose en plaque (la SEP se déclare en moyenne à l'âge de 30 ans).

A la suite de cette vaccination massive de la population, des notifications de SEP ont été faites à l'agence du médicament. De plus, des articles ont décrit des séries de cas de SEP après une vaccination contre l'hépatite B (52,53). Entre 1998 et 2003 plusieurs études ont été réalisées à propos d'une relation éventuelle entre le vaccin contre l'hépatite B et la survenue d'un épisode de SEP. Certaines d'entre elles (figure 6) ont suggéré qu'il pourrait exister une augmentation du risque, mais faible et non significative sur le plan statistique. Dans ce contexte, les pouvoirs publics ont décidé d'interrompre la campagne de vaccination en milieu scolaire, malgré l'absence de lien de causalité démontré. Ces articles sont exposés à certains biais. Il existe une insuffisance de validation des données vaccinales dans la majorité d'entre elles. De plus il existe un biais de déclaration, les patients interrogés étant informés de l'objectif de l'étude.

Étude	Nombre et statut médical des sujets	Détermination de l'exposition à la vaccination contre l'hépatite B	Fenêtre de temps d'exposition à la vaccination contre l'hépatite B avant l'épisode neurologique	Odds Ratio (intervalle de confiance à 95 %)
Premier épisode neurologique				
Études cas-témoins comparant des témoins et des malades présentant un premier épisode démyélinisant ou un début de sclérose en plaques, quant à l'administration antécédente d'une vaccination contre l'hépatite B				
Touzé et al. 2000	121 premiers épisodes démyélinisants 121 témoins neurologiques	Entretien téléphonique Copie du carnet de vaccination: 17 %	60 jours 61-180 jours	1,7 (0,5-6,3) 1,5 (0,5-5,3)
Fourrier et al. 1999	236 premiers épisodes démyélinisants	Entretien téléphonique Référence au carnet de vaccination: 68 %	Tous les patients 60 jours	1,8 (0,7-4,6)
Touzé et al. 2002	355 témoins neurologiques		2-12 mois Uniquement les patients se référant à leur carnet de vaccination durant l'entretien téléphonique	0,9 (0,4-2,0)
			60 jours 2-12 mois	1,4 (0,4-4,5) 1,0 (0,6-1,9)
Sturkenboom et al. 1999, 2000	481 premiers épisodes démyélinisants ? Témoins (≤ 6 par cas)	Base de données informatisée	12 mois Pas de limite de durée	1,5 (0,6-3,9) 1,4 (0,8-2,4)

Figure 6 : Etudes ayant montré un risque relatif d'épisodes neurologiques consécutifs à une vaccination contre l'hépatite B situé dans une fourchette de 0,9 à 1,8 – La Presse Médicale (2005) (54).

Cependant, ces résultats non significatifs avaient été remis en cause par une étude cas-témoin publiée en 2004 (Hernan *et al*) (55), réalisée à l'aide du registre des médecins généralistes du Royaume-Unis. Celle-ci a montré un lien statistiquement significatif entre la survenue d'une première poussée de sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B dans les 3 années précédentes, chez le sujet adulte. Cette étude diffère des précédentes par une plus longue durée d'observation après vaccination (fenêtre d'observation de 3 ans après vaccination) et une date index qui n'est pas celle du diagnostic de SEP mais celle des premiers symptômes de SEP. De plus, cette étude est basée sur les dossiers médicaux des patients constitués par le médecin généraliste, alors que les autres études se sont fiées aux indications des patients pour relever leurs vaccinations et le début des symptômes de SEP. En revanche, « *la mise en évidence d'un lien statistiquement significatif entre vaccination contre l'hépatite B et développement d'une SEP ne signifie pas qu'il existe un lien de causalité* » (56).

En effet, certains biais sont relevés par la communauté scientifique (54,56,57) :

- **Biais de sélection et de classement :**

- Il existe un écart important entre le nombre de cas retenus dans l'analyse des résultats et le nombre de cas identifiés dans la base de données. (163 cas retenus à partir de 713 cas initiaux de SEP). Ce processus de sélection rigoureux entraîne tout de même des problèmes méthodologiques et expose à des risques de biais non maîtrisés.
- Echantillon non représentatif de la population générale : l'étude a été réalisée durant une période où la pratique de la vaccination contre l'hépatite B était différente de la politique vaccinale française car orientée exclusivement vers les individus à risque élevé (professionnels de santé ou situations à risques).
- Biais de classement différentiel : les professionnels de santé ont pu être vaccinés dans le cadre de la médecine du travail, cette donnée n'étant pas forcément présente dans le dossier de leur médecin traitant. De plus les professionnels de santé, sont plus susceptibles de rapporter des symptômes neurologiques à la connaissance de leur médecin.

- **Force de l'association faible :** les conclusions des auteurs reposent sur seulement 11 cas de SEP survenus chez les personnes vaccinées contre l'hépatite B. Cela représente un faible échantillon et rend donc l'analyse très sensible aux possibles erreurs de classification. « *Une erreur de classification sur le statut vaccinal sur un faible nombre de cas rendrait les résultats et les conclusions non significatifs* » (56).

- **L'association est en désaccord avec les données de pharmacovigilance :** l'étude montre un risque significatif plus élevé de survenue d'une SEP plus d'un an après une vaccination contre l'hépatite B. « *Ceci n'est en accord ni avec l'hypothèse d'un déclenchement des SEP par la vaccination contre l'hépatite B, ni avec les données de pharmacovigilance qui ont suscité toutes ces études* » (56). Aucune hypothèse immunologique n'a pu expliquer une augmentation du risque de SEP entre 12 et 36 mois après vaccination de sujets adultes.

Le CDC (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies) a réalisé une étude (De Stefano et al) (58) en reproduisant la même méthodologie que celle utilisée par Hernan *et al.* Aucune corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaque n'a été mise en évidence, et ce à aucun moment dans les cinq années suivant la vaccination (57).

Cette étude a fait l'objet d'une analyse du GACVS. Le comité a conclu « *que les données et les arguments présentés par Hernan et al. sont insuffisants pour soutenir l'hypothèse d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et SEP, et ne justifient pas l'interruption ou la modification des programmes de vaccination contre l'hépatite B* » (57). Le comité technique des vaccinations, ainsi que le conseil supérieur d'hygiène publique de France, qui s'étaient réuni en 2004, avaient soutenu l'avis du GACVS. « *L'explication la plus vraisemblable pour les cas rapportés d'association entre vaccination et sclérose en plaques relève de la coïncidence et non de la causalité* » (54). La communauté scientifique et les autorités de santé s'accordent sur ce fait. Ils recommandent tout de même la vigilance et la prise en compte de cette étude qui « *malgré ses limites et ses biais possibles [...], est une étude de qualité dont il faut tenir compte* »(59).

De 1999 à 2014, le lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la SEP a été étudié dans d'autres études épidémiologiques (tableau 34). Les données constituées depuis plus de quinze ans permettent d'écarter avec une grande sûreté un lien entre vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et la survenue d'une SEP : ce vaccin n'est pas associé à un sur-risque de développer une SEP ; il n'est pas contre-indiqué en cas de SEP préexistante ou d'antécédent familial de SEP (1,60).

Études	Année	Descriptif et conclusions des études épidémiologiques
Zipp, <i>Nat Medicine</i>	1999	Etude rétrospective comparant l'incidence de maladie démyélinisante chez 27229 sujets vaccinés et 107469 non vaccinés contre le VHB : pas de sur-risque deux mois, six mois, un an, deux ans ou trois ans après vaccination.
Sadovnik, <i>Lancet</i>	2000	Comparaison de l'incidence de la SEP chez deux populations : les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1986-1992 (288657 enfants, non vaccinés) et les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1992-1998 (289651 enfants, vaccinés à plus de 92%) : pas de différence d'incidence jusqu'à l'âge de 17 ans entre les deux populations.
Ascherio, <i>NEJM</i>	2001	Etude cas-témoins comparant 192 cas de SEP et 645 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.
Confavreux, <i>NEJM</i>	2001	Etude rétrospective des facteurs associés à une poussée de SEP chez 643 patients déjà porteurs de cette maladie : pas de sur-risque de poussée dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB.
Touzé, <i>Neuroepidemiol</i>	2002	Etude cas-témoins comparant 402 cas de maladie démyélinisante et 722 contrôles : pas de sur-risque de première poussée de maladie dans les deux mois suivant une vaccination anti-VHB.
DeStefano, <i>Arch Neurol</i>	2003	Etude cas-témoins comparant 440 cas de SEP et de névrite optique et 950 témoins : pas de sur-risque de SEP dans l'année ou dans les cinq ans suivant une vaccination anti-VHB.
Hernan, <i>Neurology</i>	2004	Etude cas-témoins comparant 163 cas de SEP et 1604 contrôles : il y a 3,1 fois plus de vaccinés dans le groupe SEP [IC95% ; 1,5-6,3] mais sur des effectifs trop faibles (11 vaccinés dans le groupe SEP, soit 6,7 % de cette population) pour conclure à un sur-risque.
Mikaeloff, <i>Brain</i>	2007	Suivi d'une cohorte de 356 enfants ayant eu une première poussée de maladie démyélinisante : pas de sur-risque d'évolution ultérieure vers un diagnostic confirmé de SEP en cas de vaccination anti-VHB.

<i>Mikaeloff, Arch PediatAdol Med,</i>	2007	Etude pédiatrique cas-témoins comparant 143 cas de SEP et 1122 témoins : pas de sur-risque de première poussée de SEP dans les trois ans suivant une vaccination anti-VHB.
<i>Mikaeloff, Neurology,</i>	2009	Etude pédiatrique cas-témoins comparant 349 cas de maladie démyélinisante de l'enfant et 2941 contrôles : pas de sur-risque lié au vaccin anti-VHB, quelle qu'en soit la marque (une analyse <i>a posteriori</i> des patients d'un sous-groupe ayant reçu d'autres vaccins, et parmi eux d'un sous-groupe ayant reçu une marque particulière de vaccin anti-VHB, détecte avec une faible marge de significativité [IC95 % ; 1,03-2,95] un sur-risque, mais cette sous-analyse a été considérée comme invalide sur le plan méthodologique).
<i>Ramagopalan, Neuroepidemiology,</i>	2009	Etude cas-témoins comparant 14362 cas de SEP et 7671 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.
<i>Langer-Gould, JAMA Neurology</i>	2014	Etude cas-témoins comparant 780 cas de maladie démyélinisante et 3885 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.

Tableau 34 : Descriptif et conclusions des études épidémiologiques par ordre chronologique – vaccination info service (60)

2.2. « Le vaccin contre le ROR est responsable de l'autisme » :

2.2.1. Origine de la controverse : (1,61)

En 1998, une publication dans un journal médical britannique (*The Lancet*) (62), a remis en cause l'innocuité du vaccin contre le ROR. Les résultats de l'étude, portant sur 12 enfants, montraient que le vaccin ROR était potentiellement responsable d'un tableau liant autisme et troubles digestifs. A la suite de cette publication, l'auteur de l'étude recommande aux parents de vacciner leurs enfants avec un vaccin monovalent contre chacune des trois maladies, lesquels sont considérés comme moins dangereux que le vaccin combiné.

Les résultats de cette étude ont été très médiatisés au Royaume-Unis, et ont entraîné une diminution importante de la couverture vaccinale du ROR, provoquant la résurgence de rougeole (le taux de vaccination contre le vaccin ROR est passé de 92% en 1997 à moins de 80% en 2003 (63)). Cette polémique n'a pas été médiatisée en France, mais le lien entre l'autisme et le vaccin ROR est souvent cité dans les mouvements anti-vaccination.

2.2.2. *Aucun lien entre autisme et vaccin ROR démontré :*

Au fil des années, les conclusions de l'article publié dans le *Lancet* ont été remis en cause.

Aucune étude n'a pu reproduire les résultats de cet article : des scientifiques ont réalisé des études de plus grandes ampleurs afin de confirmer les résultats de l'article. Aucune n'a mis en évidence un éventuel lien entre l'autisme et le vaccin ROR. Les études publiées se répartissent en 8 études de cohortes, 9 études cas-témoins, et 4 études rétrospectives. Ces études proviennent de plusieurs pays (Royaume-Uni, Etats-Unis, Japon, Finlande, Canada, Pologne, et Danemark)(64). La plus récente est une étude danoise sortie en 2019 (65). Des enfants danois (plus de 650 000), nés entre 1999 et 2010, ont été suivis jusqu'en 2013. Cette étude a permis « *d'affirmer que la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) n'augmente pas le risque d'autisme, ne déclenche pas d'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque et n'est pas associée à l'apparition de cas groupés d'autisme à des temps donnés après la vaccination* » (61).

Les résultats présentés dans l'article publié dans le *Lancet* résultaient de données falsifiées : un journaliste (Brian Deer) a mené une enquête d'investigation et a publié 3 articles dans le *British Medical Journal* (BMI) (66–68). Les données de l'article du *Lancet* ont été comparées aux dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude. En résumé, le délai entre la vaccination et les signes d'autisme n'étaient pas celui qu'avaient rapporté les parents, les patients ne présentaient pas de lésions digestives (figure 7). De plus, l'inclusion des patients dans l'étude résultait de parents voulant poursuivre le fabricant du vaccin.

Des conflits d'intérêts importants ont été mis en évidence : l'enquête du journaliste Brian Deer a révélé certains conflits d'intérêts avec l'auteur principal de l'article, Andrew Wakefield. En 1996, le Dr Andrew Wakefield, chirurgien gastro entérologue, a été mandaté par un cabinet d'avocats représentant un lobby anti-vaccination, voulant tenter une action judiciaire contre le laboratoire fabricant du vaccin ROR. L'auteur avait également déposé des brevets, avant la parution de l'article, notamment un brevet pour un vaccin contre la rougeole, « *qui n'avait de chance commerciale que si une vaccination séparée des vaccins était décidée, motif supplémentaire pour discréditer le vaccin ROR* » (69).

En 2010, tous ces éléments ont conduit le Lancet à retirer l'article de la littérature, mais il reste consultable sur le site du Lancet, avec la mention « *retracted* ». Dans le même temps, Andrew Wakefield fut radié à vie par le General Medical Council (ordre des médecins britanniques) (69). Malgré cela, l'article en question est toujours utilisé par les groupes anti-vaccination comme preuve de la nocivité du vaccin ROR.

Cas n°	Autisme régressif		Colite non spécifique		Premiers symptômes après le ROR		Les 3 critères	
	Lancet	Dossiers	Lancet	Dossiers	Lancet	Dossiers	Lancet	Dossiers
1	Oui	?	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
3	Oui	?	Oui	Non	Oui	?	Oui	Non
4	Oui	?	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
5	Oui	?	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
6	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	?	Oui	Non
7	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
8	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
9	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
10	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
11	Oui	?	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
12	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Total	9/12	7/12	11/12	3/12	8/12	7/12	6/12	0/12

Oui : signifie la présence du critère ; Non : l'absence ; ? : est noté quand l'audit n'a pas permis d'avoir des arguments pour répondre.

Figure 7 : Tableau du tableau comparant les cas publiés dans le Lancet (colonne Lancet) et les données des dossiers, pour 3 critères – La presse médicale (70).

3. « Les infections naturelles entraînent une meilleure immunité que les vaccins » :

Cet argument est utilisé par certains groupes anti-vaccins en quête de naturalité. Certains parents refusent l'injection d'un vaccin « artificiel » et comptent sur la bonne santé de leurs enfants qui les protégera « naturellement » des infections. Ce « retour à la nature » est une « *vision bien optimiste [...], qui oublie que jusqu'au développement de l'hygiène, des vaccins, des antibiotiques, quand nos seules armes contre les microbes étaient nos défenses naturelles, elles permettaient généreusement à l'humanité une espérance de vie moyenne d'environ vingt-cinq ans* » (1). De plus, certains évoquent comme un « appel à la tradition » (« à l'époque on ne se vaccinait pas et pourtant, nous sommes en bonne santé »), et considèrent certaines pathologies (coqueluche, rougeole), comme « des rites de passage » de l'enfance. Ce retour à la nature et à la tradition, est considéré comme un argument fallacieux, très utilisé par les groupes anti-vaccins pour convaincre leur entourage.

3.1. Les risques d'une immunité induite par une infection naturelle :

Le but de la vaccination est de reproduire une réaction immunitaire similaire à celle induite par une infection naturelle, sans provoquer de pathologie. Une immunisation par une infection naturelle a un prix à payer : la contraction de la pathologie et le risque de développer des complications. Certaines pathologies, telle que la rougeole, sont considérées comme bénignes par certaines personnes, alors qu'elles peuvent se révéler être graves. Par exemple, un internaute sur un forum décrit la rougeole comme « *un peu de fièvre, quelques boutons, et en une semaine max c'est fini* » (les perles des antivax – les vaxxeuses). Ainsi, en faisant le choix de l'immunité naturelle, certains jouent à la « roulette russe » sans en avoir vraiment conscience, et ont recours à des comportements extrêmes comme ce fut le cas aux Etats-Unis. Des parents ont organisé des « *measles-parties* » (boom-rougeole), pour que leurs enfants contractent la maladie auprès d'autres enfants atteints de la rougeole (1,71).

Exemple de la rougeole :

Le vaccin contre la rougeole nécessite deux injections afin d'être correctement immunisé, alors qu'une seule infection naturelle contre la rougeole entraîne une immunisation à vie. Cependant la rougeole est une pathologie difficile à supporter même si elle ne présente pas de complications. Elle se caractérise par une fièvre, des plaques rouges apparaissant sur le visage et s'étendant à tout le corps. Elle s'accompagne d'une toux et d'une asthénie importantes.

Les complications sont considérées comme assez fréquentes (environ 1 cas sur 10). Les plus graves sont la pneumonie (environ 1 à 5 cas/1000) et l'encéphalite (1 cas sur 1000), pouvant entraîner des décès (72). Ainsi, parmi les 244 cas de rougeole déclarés en France depuis le 1^{er} janvier 2019, 73 ont été hospitalisés (30%), 4 ont été en réanimation et 19 (8%) ont eu une forme compliquée (pneumopathie). 91% de ces cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés. Selon Santé Publique France, on compte à 21 le nombre de décès par rougeole depuis 2008 (73).

Le vaccin ROR n'a pas fait l'objet de décès statistiquement détectables, ni de complications mesurables significatives, en dépit des milliards de doses qui ont été injectées. Ainsi, même si le vaccin ROR entraîne une immunité moindre que l'infection naturelle, il comporte moins de risques (1).

Les vaccins permettent, lorsque la couverture vaccinale est élevée, une immunité de groupe assurant la protection des personnes fragiles (nourrissons, personnes âgées, immunodéprimés) : la majorité des vaccins permettent de diminuer ou d'interrompre la transmission de la maladie, grâce à l'élimination du portage microbien et/ou à la suppression des cas de maladies (74). Ainsi, ils induisent une immunité de groupe, permettant aux personnes fragiles dont les vaccins sont contre-indiqués, d'être protégées. Par exemple, le vaccin ROR est contre-indiqué chez les patients greffés. Ces types de patients étant immunodéprimés, ils ont un plus grand risque de complication et de décès en cas d'infection. Ils ne peuvent compter que sur l'immunité de groupe, afin d'être protégés. Les infections naturelles ne permettent pas de développer une immunité de groupe, et exposent les personnes à risques.

3.2. Certains vaccins entraînent une meilleure immunité que l'infection naturelle :

Le cas du tétanos est un contre-exemple à l'affirmation que « l'immunité naturelle est supérieure à l'immunité des vaccins » :

Le tétanos est une pathologie, non contagieuse, qui se contracte par l'infection d'une plaie ou d'une blessure, par des spores de la bactérie *Clostridium tetani*. Dans certaines conditions, ces spores peuvent germer et entraîner la production d'une neurotoxine, qui va passer dans la circulation générale. Elle provoque la libération de neuromédiateurs inhibiteurs au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral, à l'origine d'une contraction continue des muscles (spasmes, convulsions, rigidité). Cependant, la dose de cette toxine produite est trop faible pour induire une réponse immunitaire satisfaisante. Ainsi, les personnes ayant eu le tétanos ne sont pas protégées et peuvent le contracter de nouveau. Le vaccin antitétanique est constitué d'une forme modifiée et non toxique de la neurotoxine, adsorbée sur un adjuvant aluminique, afin de stimuler le système immunitaire de manière à induire une mémoire immunitaire (1,75).

Les vaccins contre le pneumocoque et le papillomavirus semblent également induire des réponses immunitaires de meilleures qualités que celles induites par les agents infectieux correspondants, même si l'exemple du tétanos reste le plus flagrant (1).

3.3. Le choix de l'infection naturelle par la varicelle, une stratégie de santé publique :(64–66)

Il y a un cas où l'infection naturelle est recommandée en France, il s'agit de la varicelle. La varicelle est une infection virale très contagieuse, qui se caractérise par une fièvre, de la fatigue et l'apparition d'éruptions cutanées. Les complications sont des infections bactériennes de la peau, des pneumonies, des méningites et des encéphalites qui peuvent être graves, voire mortelles. De plus, le virus peut se réactiver des années plus tard et être responsable d'un zona.

Cette infection est répandue durant l'enfance et est immunisante (95 % des sujets ne font qu'une varicelle tout au long de la vie). Elle est le plus souvent bénigne durant l'enfance, mais à l'âge adulte, les complications sont beaucoup plus élevées (si l'on considère 100 000 malades, 2 enfants mourront des complications liées à la varicelle, le nombre de décès s'élevant à 30 lorsque les malades ont plus de 16 ans). Elle présente un risque très important pour les femmes enceintes (malformation du fœtus), les nouveau-nés et certaines personnes dont le système immunitaire est affaibli (76).

Chaque année, selon Santé Publique France, on compte environ près de 700 000 cas de varicelle (plus de 90 % ont moins de 10 ans), environ 3 000 hospitalisations (25 % ont plus de 10 ans) et 20 décès (70 % ont plus de 10 ans). Une question légitime peut alors se poser, pourquoi le vaccin n'est pas recommandé en France (76) ?

La crainte des autorités de santé, si la vaccination contre la varicelle était introduite dès l'enfance, est le déplacement de l'incidence de celle-ci à l'adolescence ou à l'âge adulte, en cas de couverture vaccinale insuffisante. En effet, l'OMS a réalisé des modélisations pour estimer ce risque. Elle indique que, si des taux de couverture vaccinale modérés (entre 30% et 70%) sont maintenus sur la durée, le déplacement de l'âge de l'infection peut entraîner un accroissement de la mortalité et de la morbidité liée à la varicelle. Ainsi, l'OMS recommande aux pays voulant introduire la vaccination contre la varicelle d'avoir des ressources suffisantes pour atteindre et maintenir dans le temps une couverture vaccinale $\geq 80\%$ (77).

Certains pays comme les Etats-Unis ont fait le choix d'introduire cette vaccination chez les enfants. Les Etats-Unis l'ont introduit en 1995, dans un contexte où la varicelle était responsable, entre 1990 et 1994, de plus 11 000 hospitalisations, ainsi que de 105 décès annuels (dont 45% étaient des enfants). L'introduction du vaccin a permis de réduire les cas de varicelle, ainsi que le nombre d'hospitalisations et de décès. En 2002, la couverture vaccinale était de 80,6% et le nombre de décès déclarés liés à la varicelle était de 6 (78). Un déplacement de l'incidence de la varicelle a été observé en 2004, mais était lié au schéma vaccinal d'une dose, et a conduit en 2006, à un schéma vaccinal de deux doses dans la tranche d'âge 12 mois – 12 ans (79).

Dans un contexte français, où la méfiance vaccinale augmente, la peur de ne pas atteindre une couverture vaccinale élevée a conduit les autorités de santé à recommander le vaccin contre la varicelle seulement dans certaines situations particulières, notamment lorsque la varicelle n'a pas été contractée durant l'enfance (femme en âge de procréer, adolescent entre 12 et 18 ans...), ou les personnes à risque (ex : enfant en attente de greffe).

4. « Grâce à l'amélioration de l'hygiène, il n'est plus indispensable de se faire vacciner » :

4.1. L'amélioration de l'hygiène a joué un rôle important dans la lutte contre les pathologies :

Il existe certains vaccins qui ne sont pas utilisés en France, ou dont l'obligation a été retiré, grâce à l'amélioration des conditions d'hygiènes :

- **Vaccins contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde** : le virus de l'hépatite A ainsi que la bactérie *salmonella typhi* (responsable de la fièvre typhoïde), sont des agents infectieux qui se propagent par l'eau ou les aliments contaminés. Ainsi, les vaccins contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde sont recommandés dans les pays où il y a un manque d'eau potable ainsi que des conditions d'assainissement et d'hygiène médiocre, ce qui n'est pas le cas de la France (80,81).
- **Le vaccin contre la tuberculose** : ce vaccin n'est plus obligatoire depuis 2007 en France. L'incidence de la tuberculose a fortement diminué entre le début des années 70 et la fin des années 80 (figure 8). De nos jours, son incidence est de 10 cas pour 100 000 habitants par an depuis 10 ans (82). Cette diminution de l'incidence est liée en partie à la vaccination mais s'explique également par l'amélioration de l'habitat et des conditions de vie, l'amélioration de la prise en charge des patients atteints (isolement). Depuis 2007, le vaccin est recommandé chez les enfants à risque élevé, notamment chez les enfants habitant dans des zones géographiques où l'incidence de la tuberculose est encore élevée (ex : Ile-de-France, Mayotte). En effet, le vaccin a un bénéfice individuel (ex : réduction des complications tel que la méningite), il ne permet pas la diminution de la transmission de l'agent pathogène, de plus son efficacité est assez faible chez l'adulte (83). Un programme de lutte contre la tuberculose en France est mis en place, et consiste à consolider la diminution de l'incidence de la tuberculose, notamment en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risques (84).

En revanche, en cas de voyage dans les pays où ces pathologies sont endémiques, ces vaccins sont recommandés.

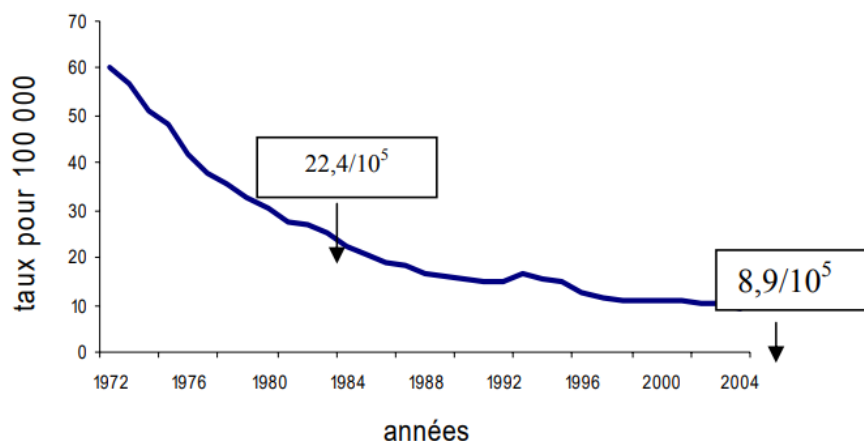


Figure 8 : Evolution de la tuberculose (taux pour 100 000 habitants), France Métropolitaine, entre 1972 et 2005 – Institut nationale de veille sanitaire (83)

4.2. La vaccination reste un outil indispensable dans la lutte contre les pathologies infectieuses :

4.2.1. La quasi-disparition ou la rareté de certaines maladies infectieuses est liée au maintien d'une couverture vaccinale élevée :

Il existe des maladies infectieuses qui se propagent indépendamment de l'état de propreté. La rareté ou la quasi-disparition de certaines pathologies, peut donner l'illusion que les agents infectieux responsables ont totalement disparu, et qu'il n'est plus nécessaire de se faire vacciner. Cependant, la quasi-disparition de ces pathologies est liée au maintien d'une couverture vaccinale élevée (85). Cela est montré par les études épidémiologiques, faites par des institutions (ex : institut nationale de veille sanitaire) qui surveillent l'incidence des maladies à prévention vaccinale. Voici l'exemple de deux pathologies qui ont pratiquement disparu de la France grâce à la vaccination :

- **La diphtérie :** le vaccin contre la diphtérie a été introduit en 1945. Le vaccin a permis de faire disparaître la maladie en France. En effet, en 1945, environ 45 000 cas et 3000 décès avaient été enregistrés. Depuis 1990, aucune épidémie n'a été signalée (figure 9).

- **La poliomyélite** : la vaccination a permis l'élimination de cette pathologie en France. Un vaccin inactivé a été introduit en 1958, puis a été remplacé en 1962 par vaccin vivant atténué oral (l'utilisation du vaccin inactivé s'est faite en 1982). En 1964, le vaccin a été rendu obligatoire. Depuis 1990, aucun cas de poliomyélite n'a été déclaré en France (figure 10). Cette pathologie devrait être la prochaine maladie éradiquée dans le monde (les derniers pays endémiques étant le Nigéria, le Pakistan, et l'Afghanistan).

Ces résultats ont été obtenus grâce au maintien d'une couverture vaccinale élevée. Depuis 1997, la couverture vaccinale (primovaccination de 3 doses + un rappel avant 2015) des vaccins contre la diphtérie et la poliomyélite, chez les enfants âgés de 24 mois, était d'environ 90%. A partir de 2015, la couverture vaccinale (primovaccination de 2 doses + 1un rappel) chez la même population dépasse les 95% (86).

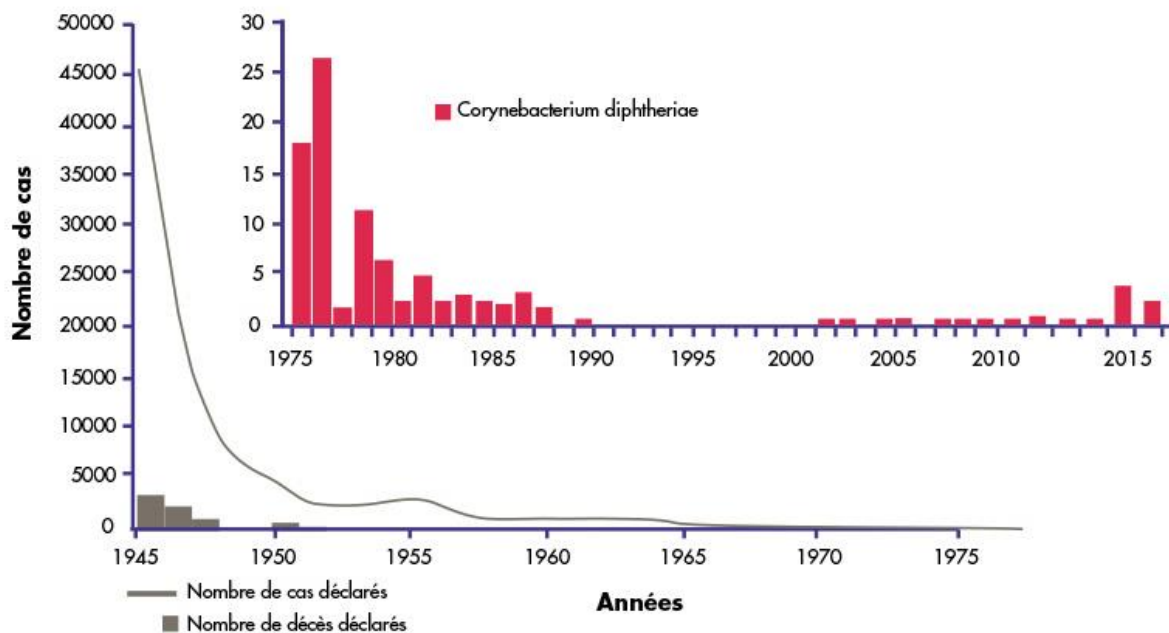


Figure 9 : Diphtérie, nombre de cas et mortalité en France, de 1945 à 2016 – Vaccination info service (87)

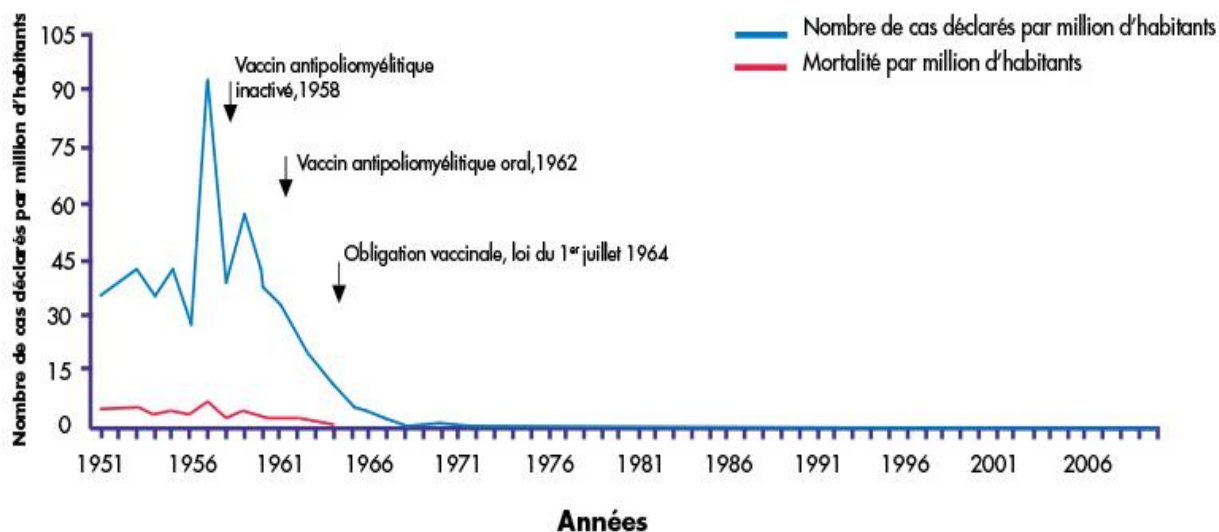


Figure 10 : Poliomyélite aiguë, nombre de cas déclarés et mortalité, en France, de 1951 à 2010 – Vaccination info service (88)

Ces deux pathologies sont considérées comme éliminées du territoire français. Cependant, les vaccinations contre celles-ci sont toujours nécessaires et font parties des vaccins obligatoires en France. En effet, la bactérie responsable de la diphtérie (*Corynebacterium diphtheriae*) et le poliovirus sont toujours en circulation dans d'autres pays du monde. L'importation de ces agents infectieux (par les voyageurs par exemple), dans un pays où la vaccination aurait été arrêtée, entrainerait une réapparition de cas de poliomyélite et de diphtérie. En France, des cas isolés de diphtérie ont été signalés chez des personnes de retour d'un pays où circule la bactérie (24 infections à *Corynebacterium diphtheriae* importées entre 2002 et 2018 (89)). Au niveau européen, un cas de décès lié à la diphtérie a été rapporté en 2015 en Espagne, puis un autre en 2016 en Belgique, étant survenus chez des personnes non vaccinées (87).

Il existe un cas, dans lequel la vaccination peut être abandonnée : c'est lorsque l'agent pathogène a disparu de l'environnement au niveau mondial. L'éradication ne doit pas être confondu avec l'élimination ou le contrôle (endiguement) d'une maladie (tableau 35). L'éradication est possible lorsque le réservoir de l'agent infectieux est strictement humain. Des pathologies comme l'hépatite B, la poliomyélite ou encore la rougeole, pourraient être théoriquement éradiquées (et donc le vaccin abandonné). En revanche, d'autres pathologies comme le tétanos, ne peuvent être uniquement contrôlées que par le vaccin, et ne pourront jamais être éradiquées ou éliminées (le bacille tétanique est présent dans la terre, il n'y pas de contagion de personne à personne) (90).

Pour arriver à l'éradication d'une maladie ou à son élimination d'un territoire, cela demande l'élaboration d'une politique vaccinale (nationale, européenne voir mondiale) ainsi que de systèmes de surveillances efficaces des pathologies (ex : déclaration obligatoire d'une pathologie comme la rougeole, études épidémiologiques). Ces mesures permettent de ne pas confondre l'éradication avec la disparition spontanée de la maladie ou sa mutation, comme peuvent le souligner certains mouvements anti-vaccinations (90). L'éradication de la variole en 1980, a été le résultat d'actions concertées et ciblées à l'échelle mondiale (91).

	Eradication	Elimination	Endiguement ou contrôle
Définition	Elimination de l'agent pathogène de l'environnement au niveau mondial.	Elimination de l'agent pathogène de l'environnement dans une zone géographique déterminée.	Réduction de l'incidence et de la prévalence d'une maladie et de la morbidité ou mortalité qui en résulte, à un niveau acceptable.
Incidence de l'infection	Zéro cas	Nombre de cas très faible (Inférieur à un taux défini selon la pathologie)	Plusieurs cas apparaissent (variable selon l'agent infectieux)
Mesure préventive (Politique vaccinale)	Non	Oui	Oui
Pathologies	Variole	Poliomyélite, Diphtérie.	Coqueluche, Hib, Rubéole, Oreillons, Tétanos, Tuberculose.

Tableau 35 : Les différents statuts des pathologies à prévention vaccinales en France (90)

4.2.2. Une couverture vaccinale insuffisante provoque la recrudescence de pathologies:

Les études épidémiologiques permettent également de montrer qu'une couverture vaccinale insuffisante a pour conséquence une recrudescence de pathologies. C'est le cas de la rougeole, qui est considérée par la HCSP en 2018 comme mal contrôlée (92).

Le vaccin contre la rougeole fait partie des vaccins recommandés depuis 1983 (puis obligatoire depuis 2019). Son introduction a permis une réduction du nombre de décès lié à la rougeole de 80% entre 2000 et 2014. Elle a également permis une diminution de l'incidence des cas de rougeole. Avant l'introduction du vaccin, des épidémies de rougeole survenaient tous les 3 ans et touchaient près de 400 000 à 500 000 sujets. A partir de 1989, l'incidence de la rougeole a progressivement diminué pour atteindre en 2003, un nombre estimé de 10 400 cas et de 4448 cas en 2004 (figure 11) (93). En 2006 et en 2007, plus qu'une quarantaine de cas ont été déclarés.

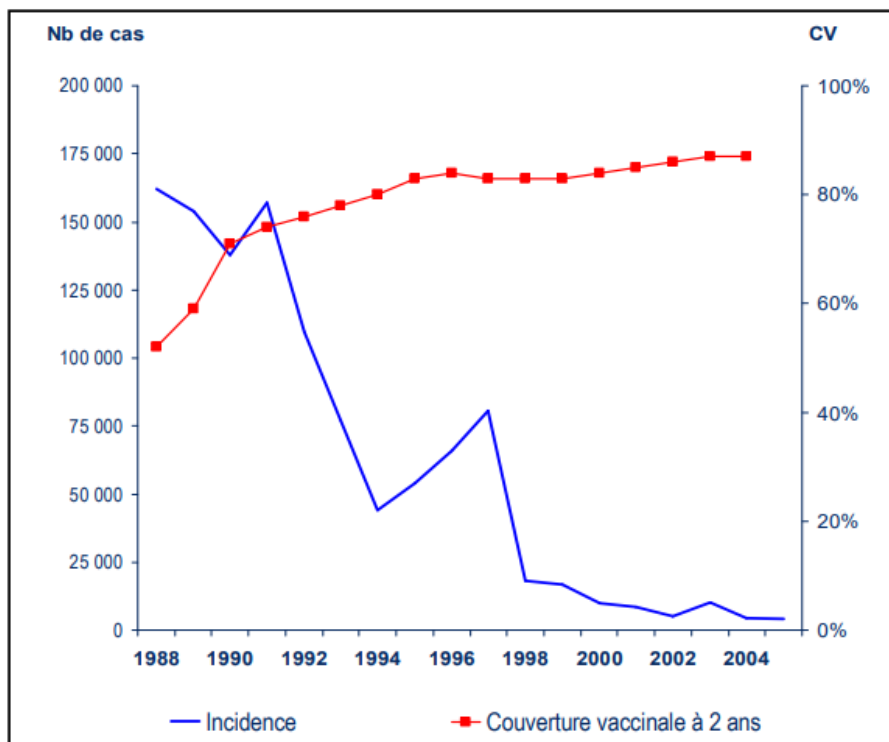
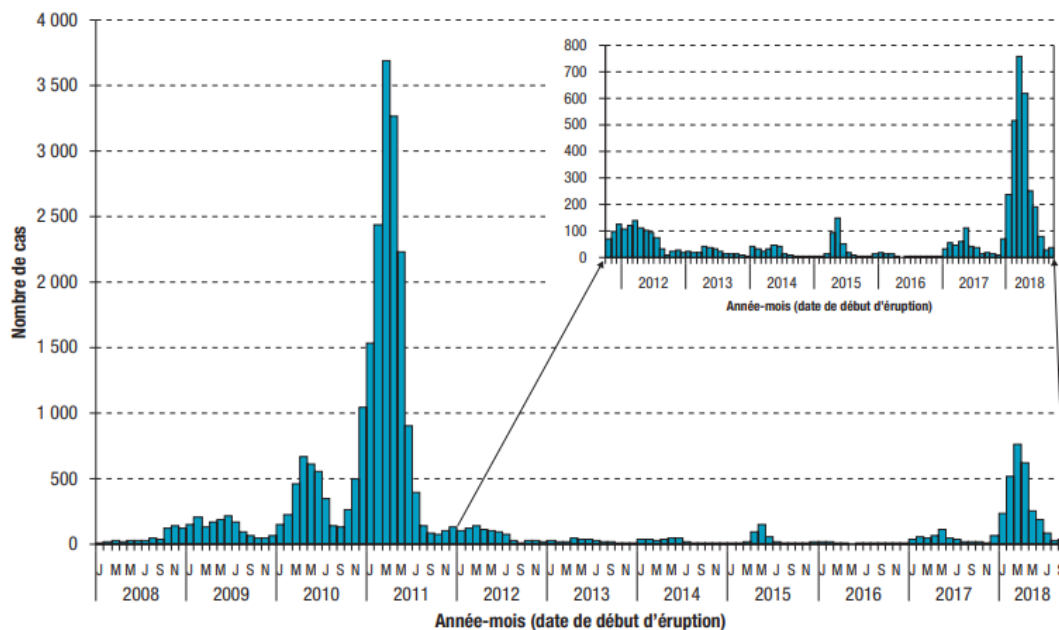


Figure 11 : Evolution de l'incidence de la rougeole et de la couverture vaccinale à 24 mois, entre 1988 et 2005 – Institut de veille sanitaire

La France s'était engagée, en 1998, avec les membres de l'union européenne, dans une politique d'élimination du virus contre la rougeole. L'objectif d'élimination de cette pathologie, qui devait être atteint en 2010, fut un échec en France (74). En effet, à partir de 2008, la France a connu une augmentation du nombre de cas de rougeole (figure 12), avec un pic durant l'année 2011. Ainsi, entre janvier 2008 et mai 2012, plus de 22 000 cas ont été déclarés. La grande majorité des cas sont survenus chez les personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées (tableau 36).



Source : Santé publique France, déclarations obligatoires.
* Données provisoires pour 2018.

Figure 12 : Distribution mensuelle du nombre de cas de rougeole déclarés en France, entre 2008 et 2018 (données provisoires pour 2018) - Santé Publique France.

Années	Nombre de cas déclarés de rougeole	Statut vaccinal renseigné	Nombre de cas non vaccinés (%)	Nombre de cas vaccinés avec 1 dose (%)	Nombre de cas vaccinés avec 2 doses (%)
01/01/2009 au 30/09/2009	1 294	1 139	83%	14%	2%
Année 2010	5 021	4 133	82%	13%	3%
Année 2017	519	408	66%	15%	6.2%
18/12/2017 au 16/12/2018	2 902	2 337	75%	14%	10%
01/01/2019 au 21/08/2019	2 381	1 676	88% des cas sont survenus chez des sujets non ou mal vaccinés		

Tableau 36 : Données disponibles de surveillance épidémiologique de la rougeole en France – Les bulletins épidémiologiques de la rougeole de 2008 à 2019 (Santé Publique France)(94)

Cette augmentation de l'incidence de la rougeole est liée à une insuffisance de couverture vaccinale, et non à une inefficacité du vaccin, comme le dénonce certains mouvements anti-vaccination. Pour atteindre l'objectif d'élimination de la rougeole du territoire français, fixé par l'OMS, les taux de vaccination doivent être de 95% pour la première dose et de 80% pour la deuxième dose à l'âge de 2 ans (la deuxième dose est nécessaire, car environ 5 à 10% des cas ne répondront pas à la 1^{er} dose). De plus, un rattrapage vaccinal doit être fait chez les personnes non vaccinées durant l'enfance. Ces objectifs n'étaient pas atteints en France en 2010, et ne sont toujours pas atteints aujourd'hui :

- En 2010, la couverture vaccinale pour le vaccin ROR, chez les enfants âgés de 24 mois, était de 89,2% pour la 1^e dose, et 60,9% pour la 2^e dose. En 2017, chez le même groupe de population, la couverture vaccinale pour la 1^e dose était de 89,6%, et de 80,3% pour la 2^e dose (95).
- Des enquêtes en milieu scolaire ont montré que le taux de couverture vaccinale pour la deuxième dose du vaccin ROR était insuffisant selon les groupes d'âge (44% à 6ans en 2006 ; 85% à 11ans en 2008) (95).

La période 2006-2007 semblait montrer une phase de pré-élimination de la rougeole, alors qu'il s'agissait d'une phase de « lune de miel ». Cette recrudescence de rougeole était prévisible, et avait été prédit par des travaux de modélisation. En effet, l'insuffisance de couverture vaccinale a permis la constitution progressive d'un réservoir important de personnes réceptives au virus dans la population (93).

Ainsi, si la France veut parvenir à l'objectif d'élimination de la rougeole, qui a été reporté en 2020, il faut augmenter la couverture vaccinale des nourrissons, et renforcer le rattrapage des enfants plus âgés et des jeunes adultes non vaccinés. Si ces objectifs ne sont pas atteints, on risque d'observer au cours des années des alternances de vagues épidémiques suivies de périodes de « lune de miel »(96). Par exemple, une circulation moindre du virus avait été constaté en 2016 (79 cas déclarés). Puis elle s'est intensifiée en 2017 avec un pic en 2018 (2921 cas déclarés). En 2019, le virus continue de circuler (2381 cas de janvier à août 2019) mais de façon moins intense que 2018 (2671 sur la même période de janvier à août) (97).

Certains pays ont réussi à éliminer la rougeole de leur territoire (taux d'incidence inférieur à 1 cas pour 1 000 000 habitants (93)), comme par exemple la Finlande, montrant que l'élimination de la pathologie est possible. Entre 1995 et 2003, la couverture vaccinale contre la rougeole (1 dose) en Finlande, chez les enfants de 2ans, était supérieure à 95%.

5. Conclusion :

En conclusion, il existe énormément de controverses et idées reçues sur la vaccination dans les réseaux sociaux et les médias. Toutes n'ont pas pu être abordées dans cette partie. On peut relever plusieurs origines des controverses évoquées dans cette partie (60,98) :

- Une relation temporelle entre l'injection d'un vaccin et l'apparition d'un effet secondaire grave, interprétée comme un lien de causalité.
- Des études scientifiques à la méthodologie discutable, publiées dans les revues scientifiques.

De plus, il existe des facteurs qui entretiennent ces controverses (60,98) :

- **Une communication inadaptée sur de potentiels effets indésirables des vaccins** (ex : interruption de la vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire).
- **Amplification des controverses** par les médias et les réseaux sociaux. De plus, ceux-ci propagent parfois de fausses informations à l'origine d'idées reçues.
- **La difficulté scientifique à exclure le risque** : il est parfois difficile pour certaines personnes de comprendre le langage des scientifiques, qui parlent avec mesure et n'excluent pas un risque à 100%. « *Au plan scientifique, il est beaucoup plus facile de démontrer un lien entre deux faits que de l'exclure, d'autant que des données divergentes apparaissent nécessairement et par le simple fait du hasard lors de la multiplication des études* » (98).
- **La mauvaise interprétation des articles scientifiques publiés** : de plus en plus de groupes anti-vaccinations, ainsi que certaines personnes, citent des articles scientifiques pour soutenir leurs arguments. Cependant, ceux-ci n'ont pas de connaissances sur l'analyse critique d'article, qui nécessite une véritable formation et qui est enseignée dans les cursus scientifiques. Ainsi, les résultats d'un article peuvent être mal interprétés et aboutir à de mauvaises conclusions. De plus, la notion de « biais » est souvent inconnue dans la population. Ainsi, le terme « article » est considéré par certaines personnes comme un élément de preuve (ex : le fait qu'un article parle du lien entre le vaccin ROR et la survenue de l'autisme, est une preuve que le vaccin ROR est responsable de l'autisme).
- **Les décisions de justices** : la justice analyse la causalité selon des critères différents de ceux utilisés par les scientifiques. Par exemple, le fait de présenter les signes d'une maladie dans le mois suivant l'administration d'un vaccin est une preuve suffisamment

forte pour permettre une indemnisation (ex ; certaines industries ont été reconnues responsables pour certains cas de sclérose en plaque). Ainsi, « *le fait que la justice indemnise au cas par cas ne signifie pas qu'il existe un lien entre vaccination et sclérose en plaques* » (60).

Ces controverses et idées reçues, une fois mises en place, sont difficiles à contrer. Elles sont à l'origine de résistances à la vaccination. De plus, elles véhiculent de véritables craintes liées à la vaccination, ayant des conséquences sur la couverture vaccinale.

III. TROISIEME PARTIE : ENQUETE AUPRES DU GRAND PUBLIC SUR LE THEME DE LA VACCINATION

1. Objectif de l'étude :

Cette étude a pour objectif d'évaluer la confiance de la population dans la vaccination, ainsi que de déterminer les craintes qu'elle peut entraîner. Elle a également pour but de mettre en évidence les refus de vaccination, et de déterminer la ou les causes de ces refus.

2. Matériel et méthode :

Il s'agit d'une enquête descriptive. Une première partie de l'enquête a été effectuée auprès des patients d'une pharmacie d'officine, une deuxième partie a été réalisée sur internet (réseau social Facebook). L'enquête se traduit par un questionnaire à remplir par la personne (Annexe 1).

2.1. Population de l'étude :

La population de l'étude se compose d'une part, d'un échantillon aléatoire de patients de la pharmacie d'officine, qui ont accepté de répondre au questionnaire, durant une délivrance de vaccins ou de tous autres médicaments. D'autre part, elle se compose également d'un échantillon aléatoire de personnes ayant répondu au questionnaire partagé sur internet.

2.2. Réalisation du questionnaire :

Le questionnaire est inspiré d'un guide de questions à poser lors d'enquêtes sur la réticence face aux vaccins établis par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (99). Il a été travaillé également avec le pharmacien titulaire de la pharmacie d'officine où a eu lieu l'enquête. Le questionnaire est anonyme, seule la catégorie socio-professionnelle est demandée pour identifier la personne. Sur le questionnaire diffusé sur internet, il a été demandé aux étudiants de préciser s'ils étaient dans le domaine de la santé.

Plusieurs thèmes sont abordés :

- La confiance sur la sécurité des vaccins
- L'information sur les vaccins
- Les vaccins concernés par le refus de vaccination
- Les raisons de non-vaccinations
- L'utilité des vaccins

Le questionnaire contient des questions fermées, à réponse simple ou à choix multiples. Le choix d'une question ouverte concernant les raisons de non-vaccination a été faite avec le pharmacien titulaire de l'officine. Une question à choix multiples sur ce thème aurait potentiellement eu des effets anxiogènes sur les patients de l'officine.

3. Résultats et discussions :

3.1. Nombre de questionnaire :

Au total, 379 questionnaires ont été récoltés, dont 99 en pharmacie d'officine et 280 sur internet.

3.2. Catégorie socio-professionnelle des personnes interrogées :

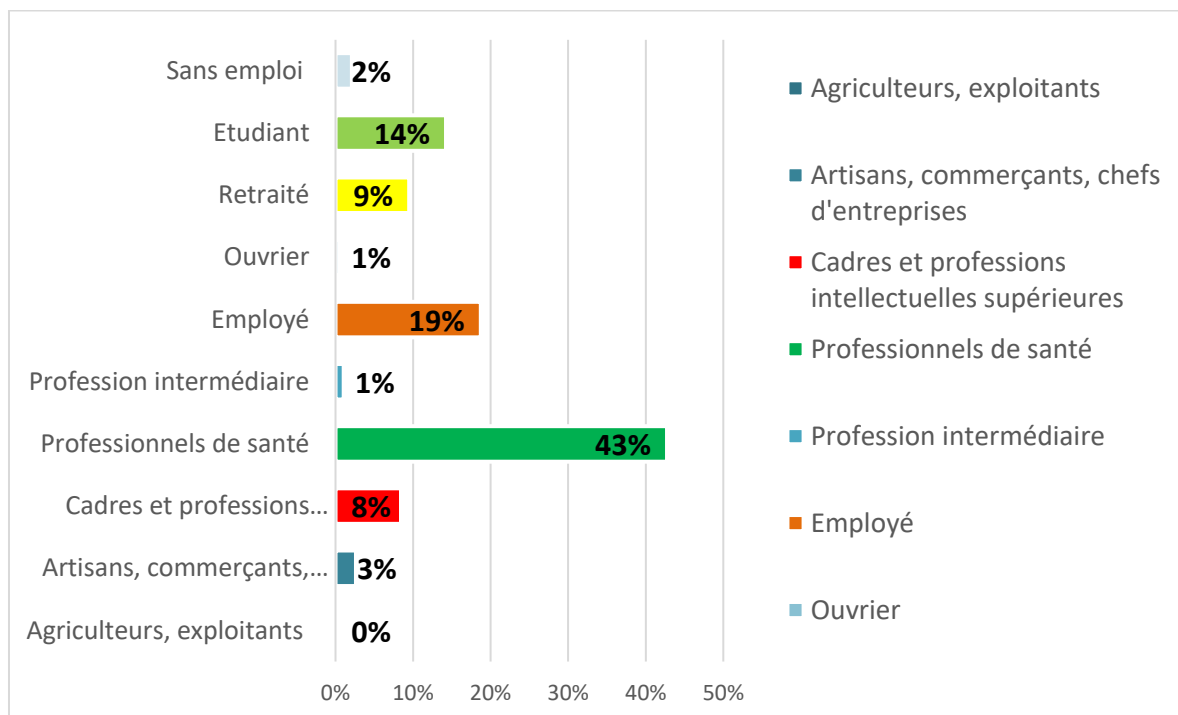


Figure 13 : Catégories socio-professionnelles représentées dans la population de l'étude.

Toutes les catégories socio-professionnelles ne sont pas représentées de manière équitable. Certaines catégories ne sont pas ou peu représentées (ouvriers, agriculteur exploitant, professions intermédiaires...), tandis que d'autres sont représentées de manière importante comme les professionnels de santé (43% ; n=162) (figure 13).

Les étudiants représentent 14% de la population interrogées (n=54). Parmi eux, 24% sont des étudiants dans le domaine de la santé (n=13).

Les professionnels de santé étant majoritairement représentés dans l'échantillon de population de l'étude, 3 groupes seront comparés par la suite, afin de limiter un biais dans l'interprétation des résultats :

- **Ensemble de la population** : groupe comprenant l'ensemble de la population de l'étude (n=379) ;
- **Population sans professionnels de santé** : groupe représentant l'ensemble de la population en excluant les professionnels de santé ainsi que les étudiants dans le domaine de la santé (n=204) ;
- **Professionnels de santé** : groupe représentant exclusivement les professionnels de santé et les étudiants dans le domaine de la santé (n=175).

Parmi les groupes « professionnels de santé » et « non professionnels de santé », les réponses collectées sur internet seront comparées à celles collectées en pharmacie d'officine (tableau 37). En effet, il est possible que les personnes ayant participé à l'enquête, en pharmacie d'officine, aient répondu de manière plus favorable à la vaccination, un professionnel de santé étant à proximité. Sur internet, l'anonymat étant complètement respecté, il est possible que les opinions défavorables soient plus fortement exprimées.

	Groupe « professionnels de santé »	Groupe « non professionnels de santé »	Total
Internet	165	115	280
Pharmacie d'officine	10	89	99
Total	175	204	379

Tableau 37 : Répartition des groupes ayant répondu sur internet et en pharmacie d'officine.

4. Evaluation de la confiance de la population dans la sécurité des vaccins :

On remarque que la majorité de la population générale ont globalement confiance en la vaccination et ont répondu « tout à fait d'accord » ou « plutôt d'accord » à la question. Cela représente environ 85% pour le groupe de population « sans professionnels de santé », 92% pour le groupe « professionnels de santé » (figure 14).

Cependant, une petite partie de la population générale montre un manque de confiance dans la vaccination avec 12% répondant « plutôt pas d'accord » ou « pas du tout d'accord » à la question, 14% dans le groupe « sans professionnels de santé ». On peut remarquer également que 8% du groupe « professionnels de santé » montre un manque de confiance en la vaccination.

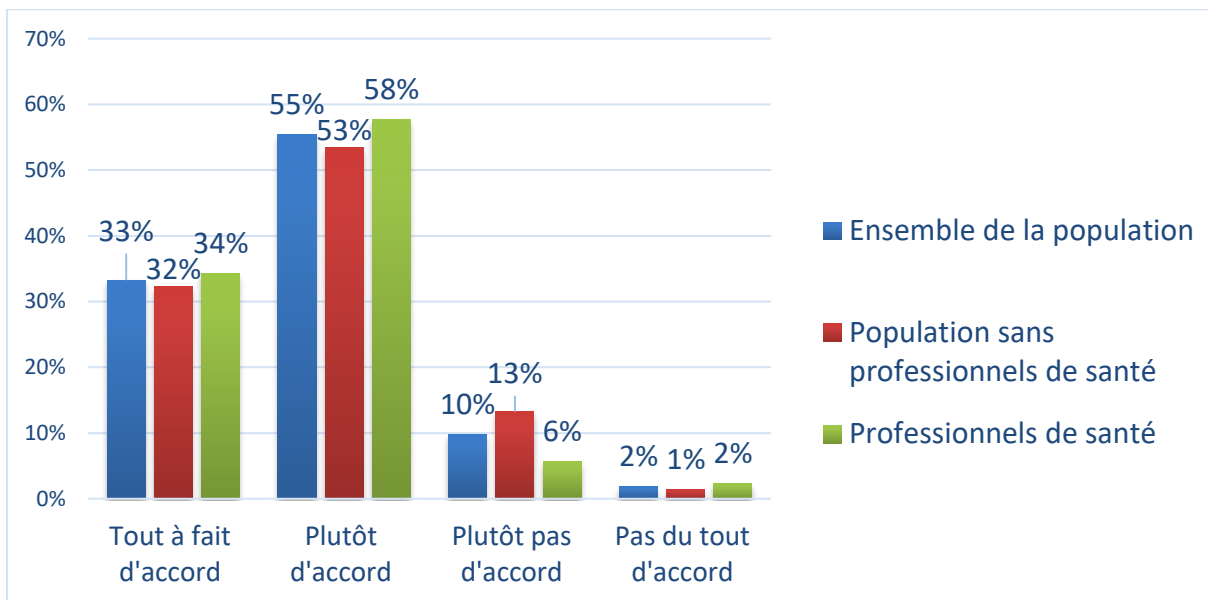


Figure 14 : Réponse à la question : Etes-vous d'accord avec cette affirmation : Les vaccins sont sûrs.

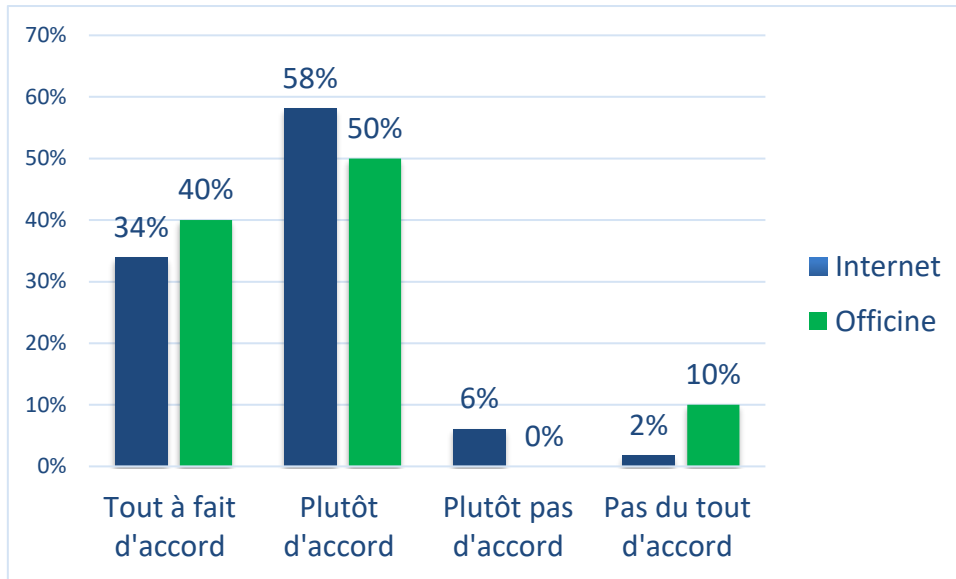


Figure 15 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».

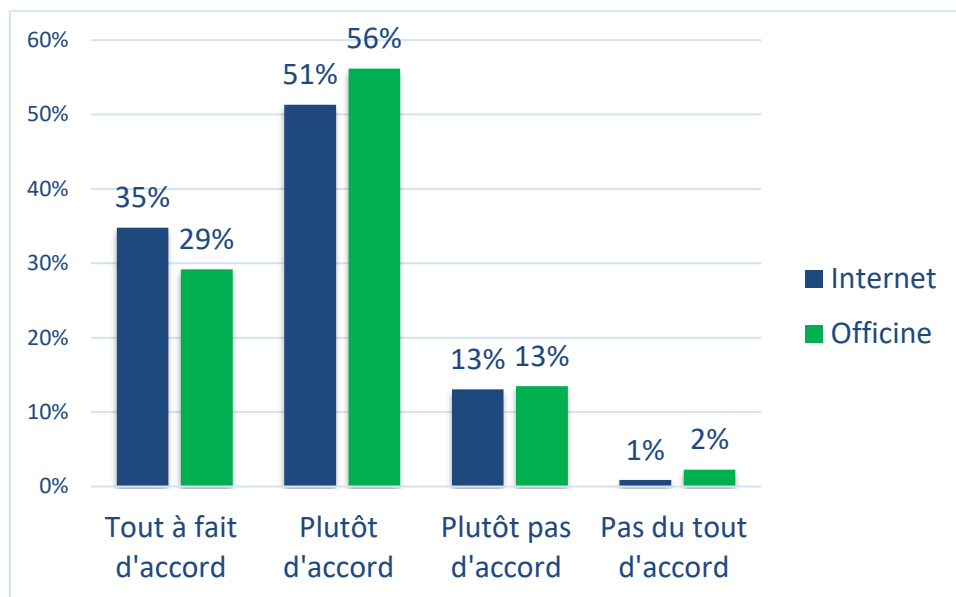


Figure 16 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».

5. Evaluation de l'information de la population sur les vaccins et leur innocuité :

Les résultats (figure 17) montrent que quasiment la moitié de la population sans professionnels de santé (49%) ne pense pas être bien informée sur les vaccins et leur innocuité.

La majorité du groupe professionnels de santé pensent être bien informée sur les vaccins et leur innocuité (64%). Cependant, une partie non négligeable (36%) du groupe « professionnels de santé » se considère mal informée.

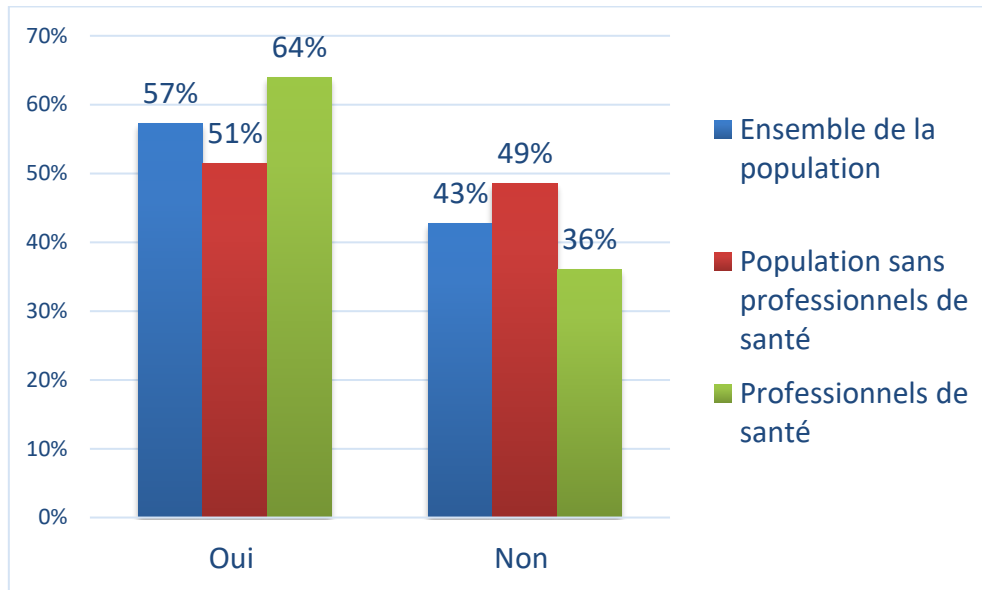


Figure 17 : Estimez-vous être bien informé sur les vaccins et leur innocuité ?

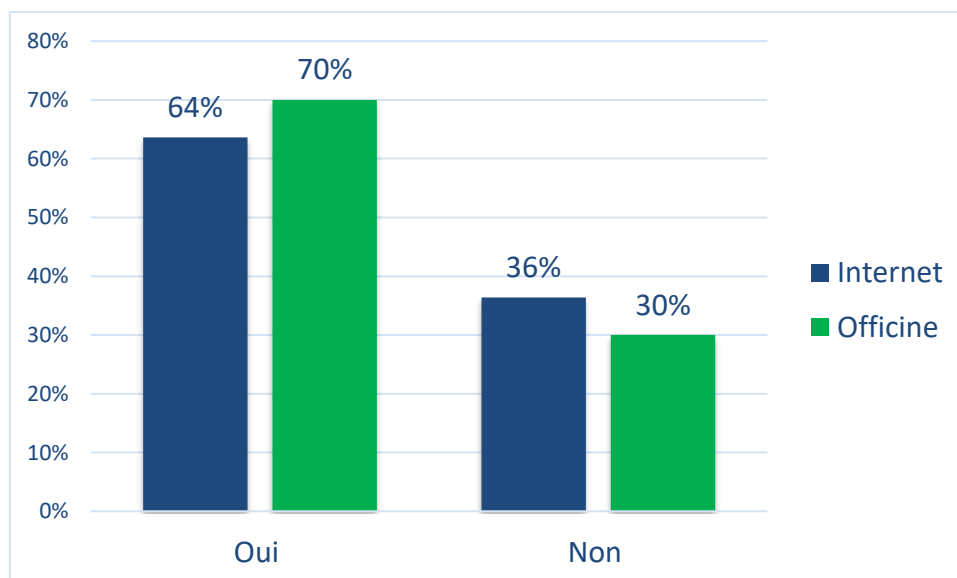


Figure 18 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».

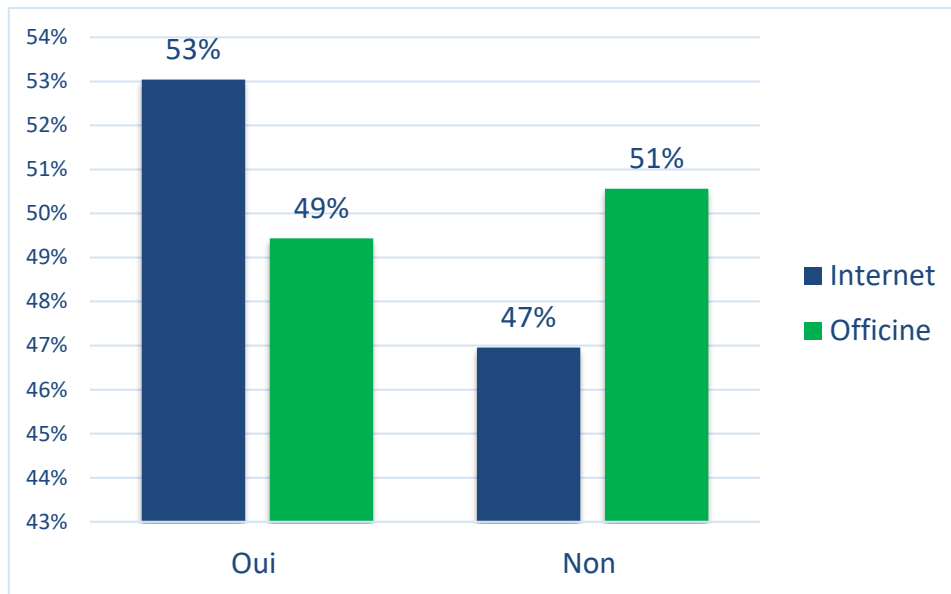


Figure 19 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».

6. Evaluation du refus de vaccination dans la population :

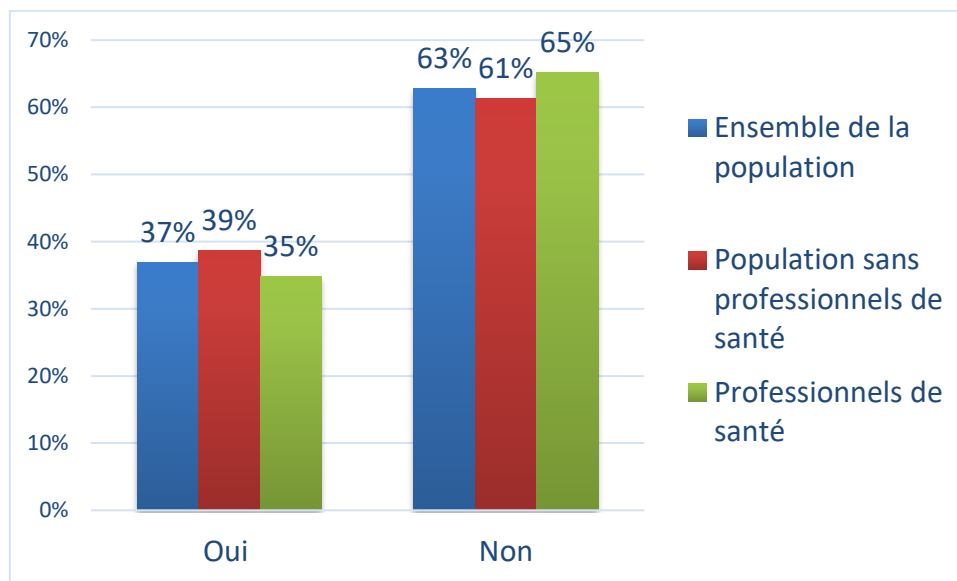


Figure 20 : Vous est-il déjà arrivé de vous informer sur un certain vaccin, puis de décider de ne pas vous faire vacciner (ou de ne pas faire vacciner votre enfant) ?

On remarque que 39% du groupe « sans professionnels de santé » (n=79) et 35% du groupe « professionnels de santé » (n= 61) ont déjà refusé une ou plusieurs vaccinations. On peut remarquer que le refus est plus élevé dans le groupe « non professionnels de santé » (figure 20).

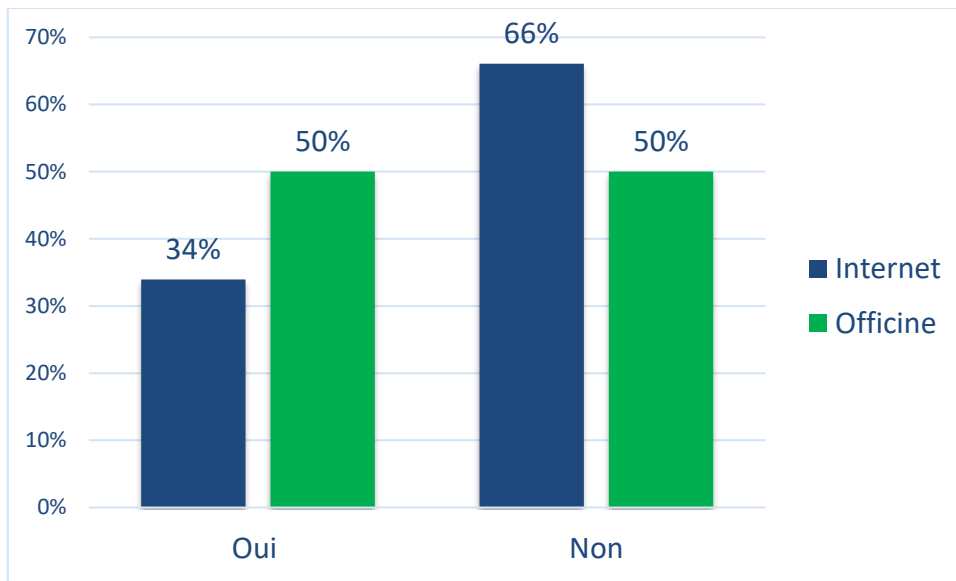


Figure 21 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».

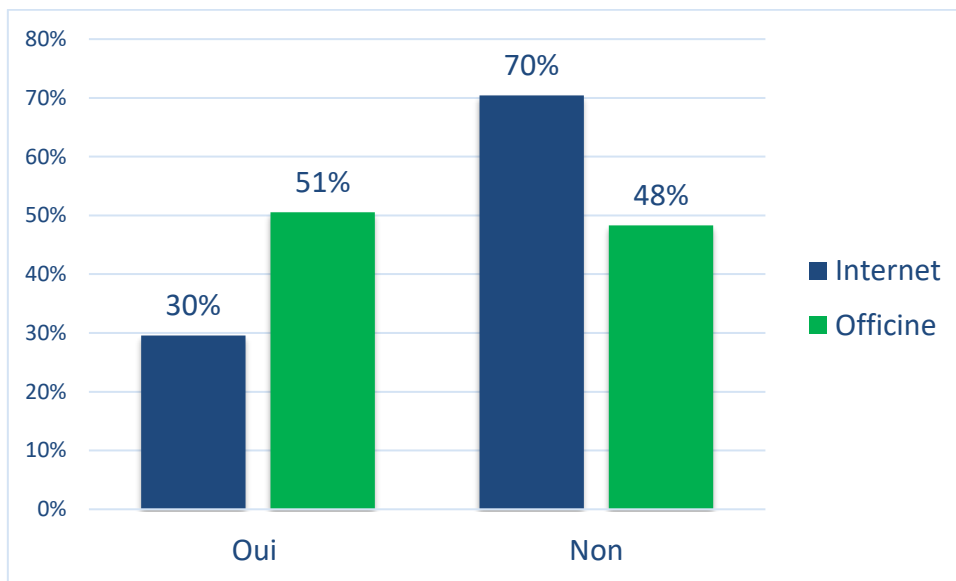


Figure 22 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».

7. Mise en évidence des refus de vaccination :

7.1. Mise en évidence des vaccins concernés par le refus de vaccination :

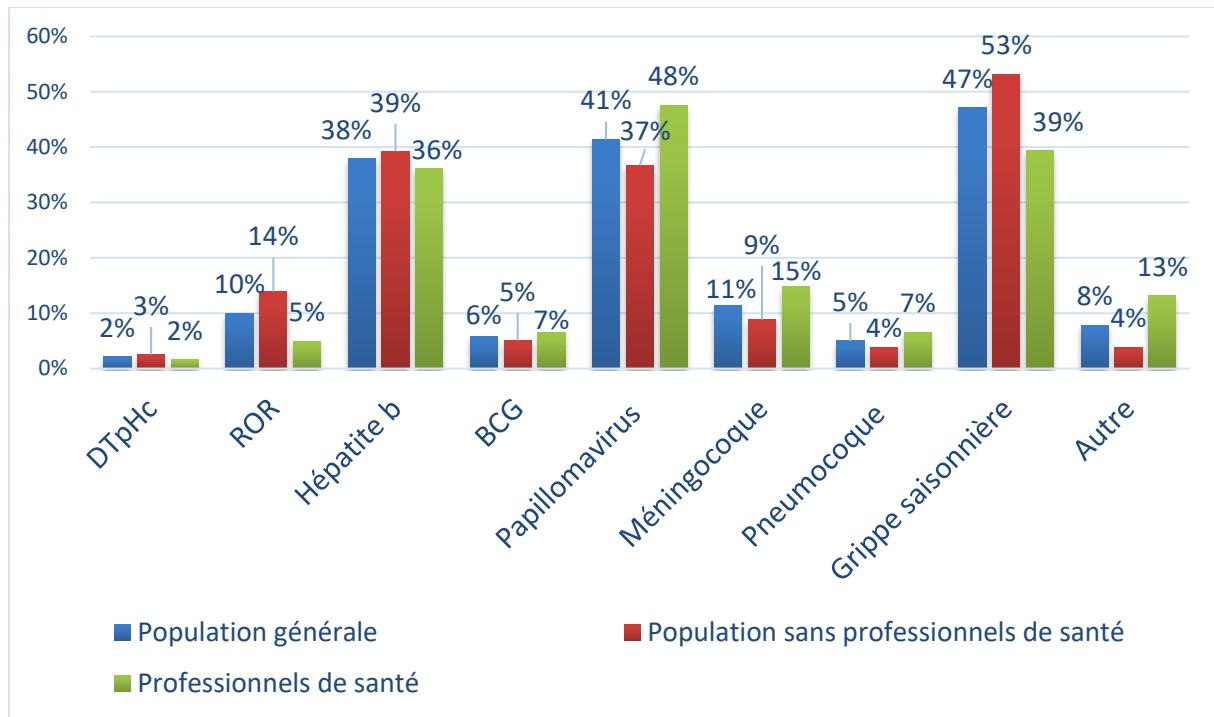


Figure 23 : Les différents vaccins concernés par le refus de vaccination.

On constate que 3 vaccins sont majoritairement concernés par le refus de vaccination : le vaccin contre la grippe saisonnière, l'hépatite B, ainsi que le papillomavirus.

Concernant le groupe « sans professionnels de santé » :

- 53% ont refusé le vaccin contre la grippe saisonnière (n=42) ;
- 39% ont refusé le vaccin contre l'hépatite B (n=31) ;
- 37% ont refusé le vaccin contre le papillomavirus (n=29).

Concernant le groupe « professionnels de santé » :

- 48% ont refusé le vaccin contre le papillomavirus (n=29) ;
- 39% ont refusé le vaccin contre la grippe saisonnière (n=24) ;
- 36% ont refusé le vaccin contre l'hépatite B (n=22).

7.2. Mise en évidence des sources d'information à l'origine d'un refus de vaccination :

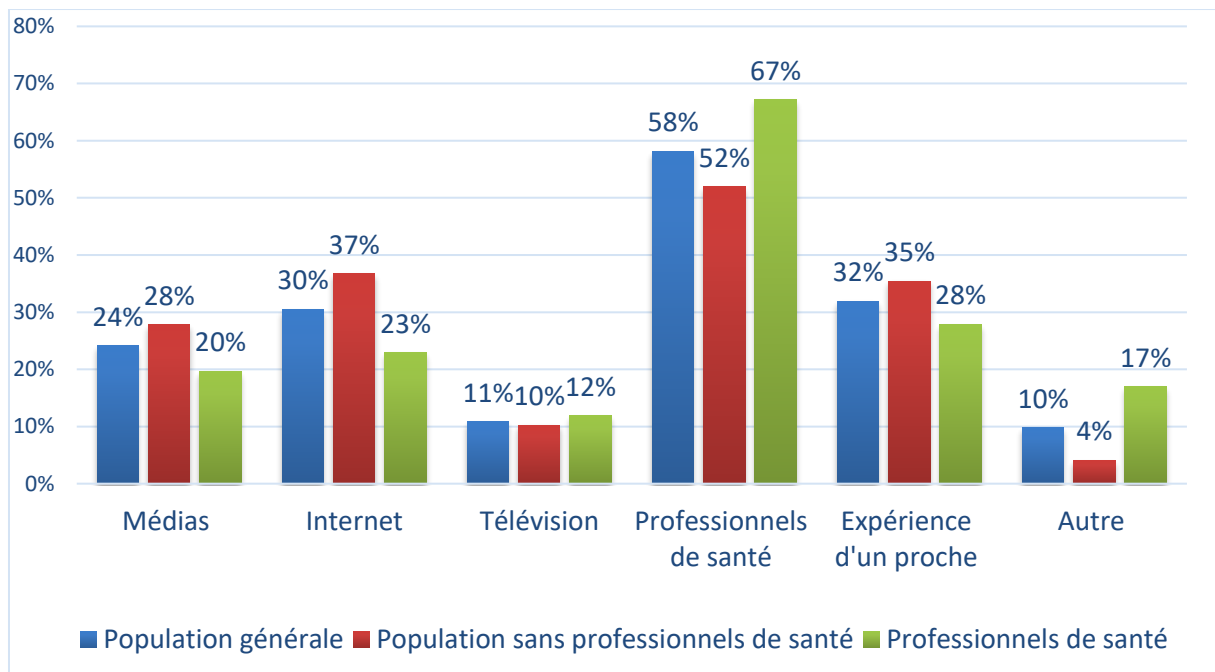


Figure 24 : Les sources d'information à l'origine du refus de vaccination.

Dans les deux groupes, le professionnel de santé est la source d'information majoritaire, 67% dans le groupe « professionnels de santé » (n=41) et 52% dans le groupe « sans professionnels de santé » (n=40).

Dans le groupe « non professionnels de santé », les principales autres sources d'informations sont internet (37% ; n=29) et l'expérience d'un proche (35% ; n=28) suivi des médias (28% ; n= 22) et de la télévisions (10% ; n=8).

Dans le groupe des « professionnels de santé », les principales autres sources d'informations sont l'expérience d'un proche (28% ; n=17), internet (23% ; n=14) puis les médias (20% ; n=12).

D'autres sources ont été citées telles que : les livres, naturopathe, expérience personnelle.

7.3. Les raisons de non-vaccination citées :

Parmi les personnes ayant déjà refusé une vaccination (37% de la population générale de l'étude ; n=140), 32% (n=45) ont laissé un commentaire. 28% (n=25) des personnes ayant répondu sur internet ont laissé un commentaire, et 40% (n=20) des personnes ayant répondu en pharmacie d'officine ont laissé un commentaire. L'analyse des commentaires a permis de mettre en évidence 7 principales causes de non-vaccination.

7.3.1. *Les effets indésirables :*

« Manque de sureté des vaccins, réactions paradoxales »

« Peur de prendre le risque d'une sclérose en plaque pour ma fille »

« Arrêt de croissance suite au 1^{er} vaccin, maladies qui apparaissent quelques années plus tard »

« Hépatite B risque de sclérose en plaque »

« Hépatite B suite aux problèmes rencontrés après vaccination, papillomavirus suite aux retours sur la population en Australie »

« J'ai eu beaucoup de craintes pour l'hépatite B »

Les « Effets secondaires » sont cités 4 fois

« Vaccins à risque »

« Les mutations ne garantissaient pas forcément une couverture 100% efficace »

« Inefficaces et entraînent de pathologies (hépatite B, grippe saisonnière et papillomavirus) »

« Un cas de sclérose en plaque dans mon entourage »

« Risques de sclérose en plaque »

« Comportements étranges d'un nourrisson après l'injection de 2 vaccins infanrix hexa et prevenar... Sclérose en plaques après l'injection de l'hépatite B »

« Bcgite, boutons pendant plus de 6 mois qui a laissé une grosse cicatrice... (vaccin contre le BCG) »

« Je l'avais fait l'année précédente je l'ai mal supporté (grosse fatigue maux de tête) et j'ai eu la grippe... »

« Risque d'invaginations intestinales pour le vaccin contre la gastroentérite »

« Problèmes de santé qui ont suivi après l'injection du vaccin (papillomavirus) »

« De peur que ces vaccins (hépatite B, papillomavirus) déclenchent une sclérose en plaque »

« Toujours une certaine réticence par rapport à la sep... Même s'il n'y a pas de cas dans nos familles... »

« Lien entre sclérose en plaque et les vaccins »

« Réactions négatives (grosse grippe suite à 2 vaccinations mais désormais étant très asthmatique et immunodéprimée chaque année je le fais) »

« J'ai la sclérose en plaques donc je refuse que mes enfants soient vaccinés contre l'hépatite B »

« Peur des effets secondaires »

7.3.2. La présence d'adjuvants :

« Problème des additifs »

« Aluminium dans les vaccins source de beaucoup de problèmes ultérieurs : foie, sclérose en plaque Expérience dans la famille proche »

« Produits inutiles dans les vaccins : aluminium, molécules d'animaux malades »

« Les excipients aluminiques »

« Je ne suis pas contre la vaccination mais contre tous ces adjuvants qu'ils utilisent pour avoir toujours plus de vaccins en un minimum de temps »

7.3.3. Le manque de confiance envers les laboratoires pharmaceutiques :

« Manque de confiance dans les laboratoires, mais confiance dans les professionnels de santé »

« Voir avec les lobbies pharmaceutiques »

« Grosse campagne médiatique pour écouler les stocks trop importants des vaccins contre la grippe qu'ils avaient sur les bras »

« Ce qui me pose le plus problème dans les vaccins c'est la logique marchande qui pervertie. Les vaccins en soit sont une bonne chose, c'est plus leur utilisation qui pose un problème (gros problème) »

7.3.4. La présence d'alternatives :

« J'ai préféré prendre un traitement homéopathique pour la grippe et je n'ai plus rien attrapé »

« J'ai préféré le traitement homéopathique pour la grippe »

« Naturopathe »

7.3.5. Déconseillé par un professionnel de santé :

« Les homéopathes sont réservés »

« Pathologie(s) à prendre en compte (Gougerot-Sjögren + dermatomyosite + nodules fibreux aux poumons »

« Allergies »

Professionnels de santé : « je pense que les vaccinés qui sont des porteurs sains sont des risques potentiels de contamination de la masse de population, voyageant à travers le monde »

« Ma gynécologue n'était pas sûre de l'innocuité de ce vaccin. Avec le recul et de nouvelles connaissances je ne referais pas la même chose »

7.3.6. Manque d'efficacité de certains vaccins :

« Inefficace et entraînent de pathologies (hépatite B, grippe saisonnière et papillomavirus) »

« Plus sûre de l'utilité »

« La grippe saisonnière mute chaque année, on ne sait jamais vraiment si le vaccin répondra positivement ou pas. Et la plupart du temps, mon entourage s'étant fait vacciner a contracté la grippe »

« Pour la vaccination de la grippe, vaccinés ou pas certains l'attrapent ... »

« Mes parents n'étaient pas sûres de l'efficacité »

« Vaccin h1n1 inutile »

« Pas de bénéfice particulier, pas de contact avec une population à risque »

« Je l'avais fait l'année précédente je l'ai mal supporté (grosse fatigue maux de tête) et j'ai eu la grippe... »

« La personne c'est fait vacciner et a eu la grippe »

7.3.7. *Le manque de recul :*

« Pas assez de recul pour certains vaccins »

« Car à l'époque ce vaccin était nouveau et il n'y avait pas encore assez de recul dessus et je ne voulais pas faire partie des cobayes (papillomavirus) »

« Pas assez de recul pour ce vaccin(papillomavirus) »

« Le vaccin (papillomavirus) venait tout juste d'être mis sur le marché et on n'avait pas assez de recul ... »

7.3.8. *Autres :*

« Personnels »

« Plus sûre de l'utilité, de l'obligation ou non. En savoir plus sur l'âge de vaccination »

7.4. Utilité de la vaccination :

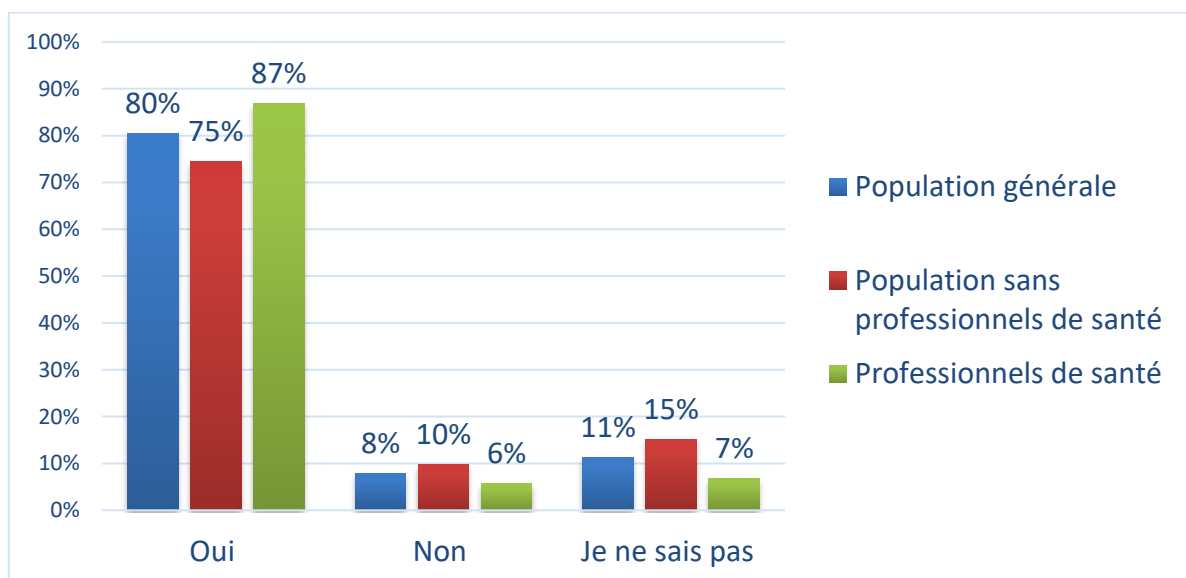


Figure 25 : Réponse du groupe professionnel de santé à la question : Estimez-vous que la vaccination soit le meilleur moyen de prévenir les maladies.

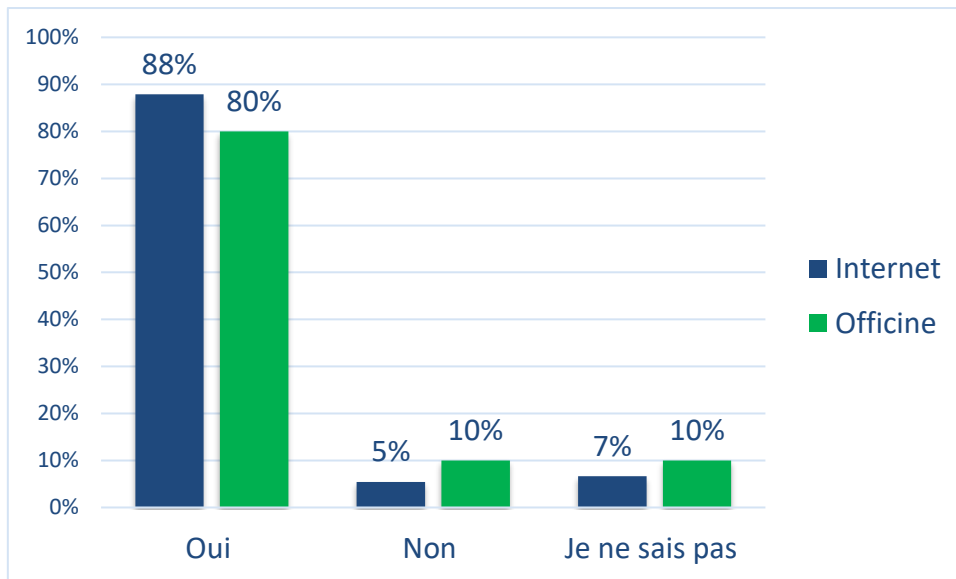


Figure 26 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « professionnels de santé ».

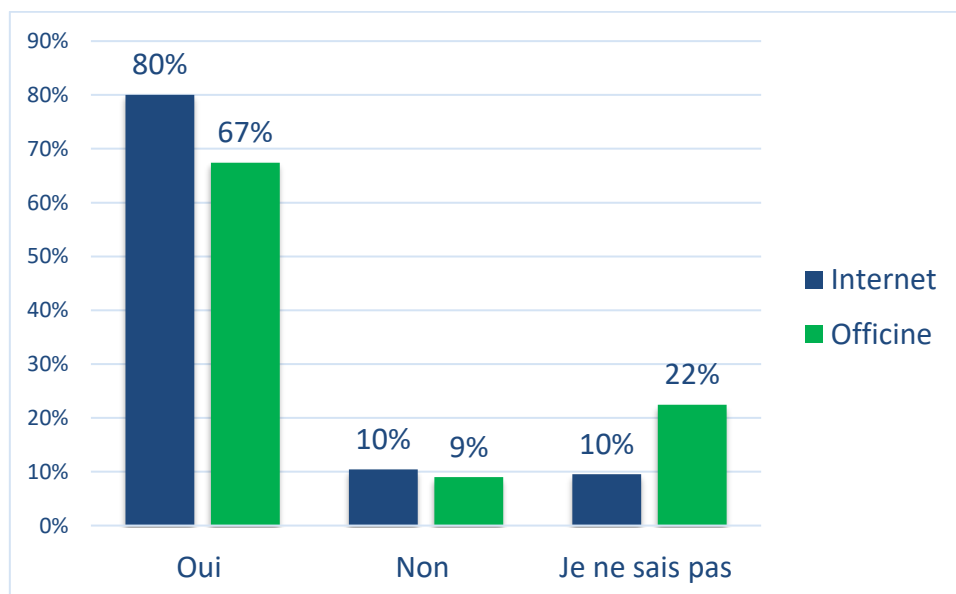


Figure 27 : Comparaison des réponses réalisées sur internet vs officine du groupe « sans professionnels de santé ».

8. Discussions et limites :

8.1. Une confiance en la sureté vaccinale surestimée dans l'étude :

Selon la fondation Wellcome Trust, en 2018, 33% des Français ne sont pas d'accord avec l'affirmation « les vaccins sont sûres », ce qui correspond à 1 français sur 3 (100). Ce chiffre place les français au premier rang mondial des plus sceptiques sur la sécurité vaccinale. Ainsi, on peut constater que le résultat obtenu dans l'étude réalisée est surestimé. L'échantillon de population étudiée reste trop faible, les catégories socio-professionnelles sont représentées de manière inégales. De ce fait, l'échantillon choisis n'est pas assez représentatif de la population française.

Les résultats comparant les groupes ayant répondu sur internet et ceux ayant répondu en pharmacie d'officine, ne semblent pas montrer une opinion plus favorable sur la vaccination dans les groupes ayant répondu en pharmacie d'officine. Cependant, on peut constater à l'inverse, une opinion défavorable plus élevée dans le groupe « sans professionnels de santé » ayant répondu en pharmacie d'officine. En effet, les résultats montrent que ce groupe est moins informé et comprend un pourcentage plus élevé de refus vaccinaux, par rapport au groupe « sans professionnels de santé » ayant répondu sur internet (figure 19 et 22). Ce résultat confirme le biais d'échantillonnage décrit ci-dessus. En effet, les réponses proviennent de deux sources différentes dans l'étude, et par conséquent, touchent deux publics différents :

- Les groupes ayant répondu sur internet sont probablement constitués d'un public plus jeune que ceux ayant répondu en pharmacie d'officine. Les personnes ayant répondu au questionnaire sur internet font partis de l'entourage d'étudiants (public jeune, jeunes diplômés avec bon niveau éducatif).
- Les groupes ayant répondu en pharmacie d'officine touchent un public plus âgé, avec une proportion plus importante de retraité.

Les professionnels de santé ont une plus grande confiance en la vaccination dans cette étude par rapport à la population « sans professionnels de santé ». On retrouve également ce résultat dans des études à plus grande échelle : une étude réalisée en 2014, interrogeant 1582 médecins généralistes, révèlent que la grande majorité est favorable à la vaccination (80% sont « très favorable », 17% sont « favorable »)(101). La comparaison du groupe « professionnels de santé » ayant répondu sur internet à celui ayant répondu en pharmacie d'officine ne révèle pas une opinion plus favorable en pharmacie d'officine sur la vaccination. Cependant, ces deux

groupes sont difficilement comparables, car le groupe ayant répondu en pharmacie d'officine est beaucoup plus faible (n=10) que celui ayant répondu sur internet (n= 165).

Concernant les craintes liées à la vaccination, l'étude réalisée a mis en évidence que la peur des effets indésirables est fortement citée. Plus précisément, la sclérose en plaque, est l'effet indésirable le plus cité, pour le vaccin contre l'hépatite B. De plus, le terme « manque de recul », révèle une peur d'effets indésirables potentiels pouvant survenir après une vaccination contre le papillomavirus. Ainsi, il semble que la peur des effets indésirables soit plus forte que la peur de contracter le virus pour certaines personnes.

Dans l'étude réalisée, un faible pourcentage de personnes a mis un commentaire pour justifier les raisons de non-vaccination. Une étude plus poussée, sous la forme d'un entretien avec la personne interrogée, aurait probablement été plus appropriée pour mettre en évidence de manière plus précise, les craintes liées à la vaccination.

8.2. L'information vaccinale :

Un point que révèle l'étude est le pourcentage élevé du groupe « professionnels de santé » ne s'estimant pas assez informé sur les vaccins et leur innocuité. On peut supposer que les professionnels de santé peuvent avoir des difficultés à répondre à certains éléments concernant les vaccins. En effet, les résultats d'une étude faite auprès de 1582 médecins généralistes, révèlent que seuls 43% se sentent à l'aise pour expliquer le rôle des adjuvants à leurs patients (101). De plus, il peut être difficile de répondre à certaines théories antivaccin, par manque de formation sur le sujet. Il est important pour les professionnels de santé de se former sur les différents arguments utilisés par les antivaccins. De ce fait, ils pourront expliquer les failles de ses arguments, et ainsi rassurer les patients inquiets (102).

Il aurait été intéressant de préciser la profession des professionnels de santé dans l'étude afin de voir si le manque d'information sur les vaccins varie selon les spécialités médicales.

Les personnes n'étant pas dans le domaine médical, ont moins de connaissances sur le sujet de la vaccination que les professionnels de santé ce qui semble logique, les professionnels de santé abordant la vaccination au cours de leurs études. L'information des personnes « non professionnels de santé » repose donc principalement sur les explications des professionnels de santé lors des consultations médicales, mais aussi des informations relayées par les médias, de la consultation de sites internet, de la lecture de livre etc...

8.3. Une majorité de 3 vaccins concernés par le refus de vaccination :

Les résultats montrent que les 3 vaccins majoritairement touchés par le refus de vaccination (hépatite B, papillomavirus, grippe saisonnière) sont ceux qui ont fait l'objet de polémiques, ou qui ont été très médiatisés.

- **Concernant le vaccin contre l'hépatite B :** La crainte de développer une sclérose en plaque est de nombreuses fois citée pour ce vaccin. En effet, le risque de sclérose en plaque a été très médiatisé à l'époque, et ont eu un impact sur la couverture vaccinale de l'hépatite B. De plus, les médecins, à cette époque, ont pu avoir des réticences à vacciner leurs patients.
- **Concernant le vaccin contre le papillomavirus :** Le vaccin contre le papillomavirus est récent. Ainsi, la principale cause de non-vaccination citée est le manque de recul. Les professionnels de santé ont pu avoir des réticences à vacciner leur patient, pour cette même raison, ou bien par manque d'information. Les résultats de cette étude peuvent être sous-estimés, car elle ne tient pas compte du sexe de la personne ayant répondu au questionnaire (le vaccin contre le papillomavirus étant pour le moment réservé au sexe féminin sauf cas particulier).
- **Concernant le vaccin contre la grippe saisonnière :** Ce vaccin est recommandé aux personnes âgées de 65ans et plus ainsi qu'en cas de pathologies particulières (ex : affections respiratoires, déficits immunitaires). Il aurait été intéressant de préciser si ce vaccin était bien recommandé aux personnes l'ayant refusé dans l'étude. Le manque d'efficacité de ce vaccin est régulièrement cité dans les commentaires. Le vaccin est recommandé aux professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Or, les résultats montrent un refus de vaccination qui reste important dans la catégorie « professionnels de santé ». La couverture vaccinale contre la grippe est insuffisante chez les professionnels de santé en France. D'après le rapport de la cour des comptes en 2018, une enquête sur 3000 professionnels de santé révèle que la moitié (46%) s'est fait vacciner contre la grippe lors de l'hiver 2016/2017 (103). Cette couverture vaccinale varie selon les professions médicales, ainsi, il aurait été intéressant de connaître la profession des professionnels de santé ayant répondu à l'enquête.

Certains vaccins sont peu concernés par le refus de vaccination dans cette étude :

- **Le méningocoque et le pneumocoque :** la couverture vaccinale du méningocoque C est pourtant faible en France (18,4% en 2018 dans la catégorie des 20-24ans (104)). Il en est de même pour le pneumocoque. La proportion d'adulte de plus de 65 ans ou plus, en bonne santé, ayant reçu le vaccin antipneumococcique depuis moins de 5ans est de 4,8% (105). Ces vaccins faisaient partie des vaccins recommandés avant 2019. On peut supposer qu'une partie de la population ayant répondu au questionnaire n'avait pas connaissance de ces vaccins, ou que ces vaccins ne leur ont jamais été proposé.
- **Le vaccin diphtérie/tétanos/poliomyélite/Coqueluche/Hib :** certains vaccins sont obligatoires depuis de nombreuses années comme la diphtérie (depuis 1934), le tétanos (depuis 1940), et la poliomyélite (depuis 1964). De ce fait, on peut supposer que ces vaccins font peu l'objet de refus.
- **Le vaccin ROR :** ce vaccin fait peu l'objet de refus dans cette étude. La couverture vaccinale en France, entre 2014 et 2015, chez les enfants de 11ans, ayant reçu deux doses du vaccin contre la rougeole, est de 93,2% (106). Cependant, l'étude n'indique pas si les personnes ayant répondu au questionnaire ont bien fait les deux doses de vaccin, selon le calendrier vaccinal actuel. En effet, depuis 2017, une recrudescence des cas de rougeole a été constaté. Depuis le 1^{er} janvier 2019, 244 cas de rougeole ont été déclaré. 91% des cas de rougeole sont apparus chez des personnes mal ou non vaccinées(107).
- **Le vaccin contre le BCG :** ce vaccin n'est plus obligatoire depuis 2007. Il est recommandé dans certaines situations (ex : enfants exposés à un risque élevé de tuberculose dans leur entourage ou dans leur environnement). Ainsi, on peut supposer que le vaccin contre la tuberculose n'était pas indiqué pour la majorité de la population étudiée.

8.4. Le professionnel de santé, une source d'information majoritairement citée :

La source majoritaire d'information, ayant conduit à un refus de vaccination, est le professionnel de santé. On peut émettre plusieurs hypothèses à ce résultat qui peut sembler paradoxal :

- Il est possible que certains vaccins aient pu être déconseillé par certains médecins, à l'époque des polémiques sur ceux-ci ;
- Il est possible qu'un nouveau vaccin (tel que le papillomavirus) ait pu être déconseillé par certains médecins par manque de recul, ou par manque d'information ;
- Certains vaccins ont pu être déconseillés, car non recommandés à la situation du patient (contre-indication, patient non exposé, allergies...) ;
- Certains professionnels de santé peuvent être contre le principe de la vaccination, comme l'on peut le voir dans les médias ;
- Certains professionnels de santé peuvent proposer des alternatives à certains vaccins (traitement homéopathique) ;
- Le discours du professionnel de santé, pouvant parler du terme « bénéfiques/risques », a pu ne pas être compris par le patient ;

Une identification plus précise du professionnel de santé cité aurait été intéressante, car les réticences envers la vaccination peuvent potentiellement varier selon les spécialités.

On peut noter que dans les résultats de l'étude, le professionnel de santé n'a jamais été la seule source d'information concernant le refus de vaccination, et est associé à d'autres sources variées (internet, médias...). Ainsi, on peut supposer que le refus de vaccination est lié à un ensemble de source.

8.5. L'expérience d'un proche :

L'expérience d'un proche est une source d'information qui est citée de manière importante dans l'étude, que ce soit dans le groupe « professionnels de santé » ou « non professionnels de santé ». Ce type d'information n'a aucune valeur au niveau scientifique. Elle est considérée en psychologie comme une preuve sociale, c'est-à-dire « *qu'un cas suffit à emporter l'adhésion [...], et que la rumeur et le fantasme amplifient suffisamment le ou les témoignages pour en faire un objet argumentaire qu'on se transmet de proche en proche, créant autant de demi-preuves ou de quart de preuves qui, réunies, font un faisceau de preuve illusoire* » (108) :

- 1. Il y a eu un cas de sclérose en plaque dans mon entourage à cause du vaccin contre l'hépatite B
- 2. Donc le vaccin contre l'hépatite B donne la sclérose en plaque

Il s'agit d'un biais répandu dans les discussions, la télévisions, les médias, la littérature. Ces témoignages peuvent constituer des freins à la vaccination. De plus, l'appel au témoignage, est souvent utilisé dans certaines vidéos antivaccins afin d'émouvoir et donc de convaincre plus facilement les spectateurs. Tout effet indésirable potentiellement lié à un vaccin doit être déclaré à l'ARS qui évaluera le lien de cause à effet. En tant que professionnels de santé, il est important de connaître ce type de biais, d'éduquer et de rassurer un patient qui aurait des réticences à cause d'un témoignage d'une mauvaise expérience.

8.6. La transmission de l'information médicale par les médias :

Les médias sont cités de manière importante dans les raisons de non-vaccination. Les médias ont une place importante dans l'information de la population au quotidien. Une des problématiques majeures, qui semblent être à l'origine de la méfiance de la population envers les vaccins, est la mauvaise qualité de l'information médicale transmise par les médias :

- Les médias transmettent souvent une information médicale de manière « *alarmante, prématurée, caricaturale, insuffisamment fondée, quand elle n'est pas erronée voire partisane* » (109). Ces informations sont parfois contradictoires selon les sources des médias. Elles aboutissent à « *une perte des repères et parfois à une perte de confiance du public dans les messages des institutions officielles* » (109). En effet, l'Académie nationale de médecine ainsi que l'Académie nationale de pharmacie s'inquiètent des « *effets délétères pour la santé publique que sont susceptibles de provoquer certaines d'entre elles* » (109). On retrouve également ce phénomène à la télévision, dans les reportages santé.
- **Instrumentalisation de la question vaccinale :** la médiatisation de certains éléments concernant la vaccination (ex : les effets indésirables des vaccins, l'utilisation des adjuvants), ont créé des controverses. Certains groupes d'activistes divers (ex : politiques, personnalités, sectes...) profitent de ces controverses et utilisent le sujet de la vaccination afin « *d'accroître leur notoriété et leur visibilité dans l'espace public* »(110).

8.6.1. Exemple d'un reportage télévisé :

Un reportage diffusé à la télévision sur France 3, le 9 avril 2019, reflète la problématique évoquée ci-dessus (figure 28) (111). La description du reportage comporte des mots forts tels que : « morts », « pathologies très lourdes », « effets secondaires terribles ». La simple lecture de cette description suffit à induire une réaction anxieuse chez le lecteur.

On retrouve dans ce reportage, des exemples d'éléments montrant un manque d'objectivité de la part des auteurs :

- Des images en gros plan des aiguilles, lorsqu'un personnel soignant effectue l'acte de vaccination, accompagnées d'une musique inquiétante ;

- Les témoignages de « victimes du vaccin Gardasil ». Aucun avis d'un professionnel de santé ou d'un scientifique ne vient étayer ces témoignages. Aucune explication n'est fournie quant à l'apparition de ces potentiels effets indésirables ;
- Un exemple de fausse information citée dans ce reportage : le vaccin « *Gardasil s'avère pourtant inefficace, 12 ans après la commercialisation du vaccin Gardasil, il est prouvé que le nombre de cancer du col de l'utérus a augmenté chez les populations vaccinées* » (111). Les auteurs s'appuient sur une source, un livre publié par deux oncologues (Hystérie vaccinale, Vaccin Gardasil et cancer : un paradoxe (112)). Le choix du mot « inefficace » ne semble pas laisser la place au doute. Ces assertions sont rejetées par les autorités sanitaires (113), pourtant, leur point de vue sur ce sujet n'est pas évoqué dans le reportage. L'étude sur laquelle est basé ce livre est remis en cause notamment par la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV). Elle repose sur une mauvaise interprétation de chiffres, et l'étude en question ne permet pas de conclure à une augmentation du nombre de cancers liés à la vaccination. Cependant, dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, comme l'Australie, l'efficacité du vaccin contre le papillomavirus a été démontré (l'Australie vaccine les garçons et les filles depuis 10ans). Une étude australienne a montré que la prévalence des infections par les HPV couvertes par le vaccin quadrivalent (Gardasil®), à l'origine de 70 % des cancers du col de l'utérus, est passée de 22,7 % (2005-2007) à 1,5 % (2015) chez les jeunes femmes de 18-24 ans (114).

Ce reportage provoque chez le spectateur le choc, l'émotion, la peur. Il ne donne pas de véritables informations (mécanisme d'action, définition d'un adjuvant...) sur les vaccins. Ainsi, une partie de la population peut être sensible à ce reportage, et peut avoir des réticences à se faire vacciner.

Vaccin, un trésor contesté

Les français champions du monde de la défiance envers les vaccins. C'est ce que révélait en 2016 un sondage IPSOS. Effets secondaires terribles, scandales sanitaires de ces dernières années mais aussi manque d'information nous avons tout simplement perdu confiance. La France occupe pourtant une place de choix en matière de recherche et de découverte et globalement la balance entre les bénéfiques et les risques penche très nettement en faveur de la vaccination. Pour autant des milliers d'entre nous ont développé après un vaccin des pathologies très lourdes et certains en sont morts...

Depuis janvier 2017 l'obligation vaccinale est passée en France pour les moins de deux ans de trois à onze vaccins alors que les autres pays européens laissent libre choix aux parents de faire vacciner leurs enfants ou pas. Pourquoi en est-on arrivé là dans notre pays ? Quelle est la politique des autorités sanitaires en la matière ? Pourquoi la communauté scientifique et les autorités sanitaires restent elles muettes devant les demandes répétées de malades qui dénoncent le scandale des adjuvants et notamment des sels d'aluminium dans les vaccins ?

Figure 28 : Description d'un reportage diffusé sur France 3 – 2019.

8.6.2. Exemple d'une interview d'une personnalité sur la question vaccinale :

France inter, laisse la parole à une personnalité (Isabelle Adjani, actrice) dans une de ses émissions de radio en 2017, sur le sujet de la vaccination. Elle tient un discours antivaccin (« *C'est un crime contre l'immunité qui, probablement, dans les vingt, trente, quarante, cinquante prochaines années sera appelé un crime contre l'humanité* »)(115), discours n'étant pas mis en opposition à un professionnel de santé. Un tel discours a pu toucher une partie de son auditoire, mal renseigné sur le sujet de la vaccination.

8.7. Internet : un flot d'informations variées :

Internet est une source d'information qui est citée dans l'étude de manière importante également. On peut rencontrer plusieurs problématiques concernant internet :

- **La difficulté de trouver des contenus fiables :** Concernant la vaccination, il existe de nombreux sites fiables, tel que l'ANSM, vaccination-info-service.fr, la HAS, l'OMS...Mais l'on retrouve également, en parallèle, d'autres sites (ex : ligue nationale pour la liberté des vaccinations), blogs, ou vidéos youtube pouvant avoir un discours contre la vaccination, dont les informations ne sont pas validées par les autorités réglementaires compétentes. De plus, avec l'essor des réseaux sociaux (facebook, twitter...), des informations erronées peuvent être diffusées de manière rapide (« fake news »). Ils existent donc énormément d'informations disponibles sur internet. Il peut être difficile pour certaines personnes de savoir si tel ou tel sites est fiable.
- **Les réseaux sociaux, outils privilégiés des groupes anti-vaccins :** Internet et les réseaux sociaux sont les outils privilégiés des groupes anti-vaccins, où ils peuvent diffuser librement leurs idées. Certains peuvent être influencé par des sites antivaccins. Selon l'Unicef, *« les groupes anti-vaccins ont exploité efficacement les médias sociaux, créant de la confusion et alimentant les craintes chez les parents, ce qui risque de compromettre les progrès réalisés pour atteindre tous les enfants grâce aux vaccins »*(116).
- **L'algorithme :** Internet est soumis à l'algorithme, c'est-à-dire que les informations nous sont proposées en partie en fonction de nos préférences. Ainsi, *« les nouvelles technologies tendent à nous enfermer dans des bulles cognitives dans lesquelles seules les informations qui confortent nos convictions initiales peuvent pénétrer »*(110) . De plus, les algorithmes font que certaines plateformes peuvent recommander des contenus antivaccin. Par exemple, en tapant le mot « vaccin » dans le moteur de recherche de Youtube, une vidéo anti-vaccin est proposée en 5^{ème} position. Certains réseaux sociaux ont pris des mesures pour faire face à la désinformation médicale, par exemple, Pinterest a décidé de bloquer les contenus anti-vaccins (117).

- **Le silence des institutions et des organismes officiels** : ces institutions doivent se faire entendre de manière plus importante dans les médias et sur internet. Les Académies nationales de médecine et de pharmacie appellent à mettre en place des moyens « *pour une information du public scientifiquement fondée, impartiale, facilement accessible et compréhensible dans le domaine du médicament* »(109) dans une publication en mars 2014.

8.8. L'efficacité vaccinale remis en cause :

D'après les résultats de l'étude sur les raisons de non-vaccination de la population, on peut émettre plusieurs hypothèses expliquant ce doute sur l'utilité des vaccins :

- **La balance bénéfices/risques paraît défavorable** : avec l'amélioration de l'hygiène, le risque de se vacciner et d'avoir des effets indésirables semblent plus important que de contracter la maladie, maladie pouvant être juger bénigne (grippe, rougeole, coqueluche...). En effet, à l'heure actuelle, on entend davantage parler des effets indésirables des vaccins que des pathologies contre lesquelles ils protègent.
- **Perte de confiance dans les laboratoires pharmaceutiques** : Selon une étude faite par le Leem, 49% des français ont confiance dans l'entreprise du médicament. 37% considèrent qu'elles sont très attentives aux risques d'effets secondaires de leurs traitements. Les différents scandales sanitaires qui ont eu lieu ces dernières années ont pu altérer la confiance de la population dans les laboratoires pharmaceutiques(118).

8.9. A la recherche d'alternatives ?

Les médecines alternatives et complémentaires (MAC) sont présentes de manière importante en France. Selon l'ordre national des médecins, 40% des français y auraient recours, et 6115 médecins français ont déclaré en 2015 un titre ou une orientation de médecine alternative et complémentaire(119).

Le choix d'une alternative au vaccin contre la grippe a été cité dans les résultats de l'étude. Il s'agit du traitement homéopathique contre la grippe. Une confusion a été faite par les patients, les médias, ainsi que certains professionnels de santé. Ainsi, l'ANSM rappelle dans un communiqué en 2016, que le traitement homéopathique n'est pas un vaccin, « *leur utilisation à la place du vaccin antigrippal constitue une perte de chance, notamment chez les personnes à risque de complications* » (120). La Société Savante Homéopathique (SSH) soutient cette position (121).

Selon la HAS, une association entre la pratique homéopathique et les mouvements anti-vaccinations existe et est documentée. Par exemple, une étude observationnelle, visant à quantifier la prise en charge des symptômes par des remèdes homéopathiques lors de l'épidémie de grippe de 2009-2010 a mis en évidence que les patients ayant recours aux traitements homéopathiques étaient moins vaccinés que les patients ayant recours à la médecine conventionnelle (6,1% vs 15,5%). L'existence de cette association a joué un rôle dans la réévaluation du remboursement des médicaments homéopathiques(122).

Les professionnels de santé ont donc un rôle important à jouer dans l'information des patients, l'homéopathie ne peut pas se substituer au vaccin contre la grippe. Cependant la SSH recommande une association entre le vaccin antigrippal et le traitement homéopathique, ainsi que la réalisation d'une étude clinique prouvant l'efficacité de cette association afin qu'elle soit reconnue(121).

Un des commentaires de l'étude cite un naturopathe dans les sources d'informations concernant la non-vaccination. Il faut mettre en garde les patients dont certains peuvent avoir confiance en des thérapeutes qui ne sont pas des professionnels de santé, et qui ne possèdent pas de véritables connaissances sur de tels sujets. L'ordre des médecins met en garde contre les termes « docteur » ou « médecine » qui peuvent être utilisés de façon ambiguë par des non professionnels de santé et met à disposition un outil de recherche, pour vérifier qu'un praticien est bien médecin (119).

9. Conclusion :

La confiance en la vaccination reste bonne, mais au fil des années, on constate une diminution de l'adhésion vaccinale en France (figure 29), ce qui a un impact sur la couverture vaccinale. Les causes sont complexes et multiples. Il faut trouver des moyens afin d'augmenter l'adhésion vaccinale. En effet, l'OMS considère la méfiance à l'égard des vaccins comme une menace pour la santé mondiale (123). L'obligation vaccinale a été une mesure, mise en œuvre par la ministre de la santé, afin d'éviter une trop forte diminution de la couverture vaccinale, pouvant entraîner une recrudescence de pathologies, voire de décès évitables. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans l'information de la population. Il faut qu'ils aient connaissance des différentes craintes et des différents arguments antivaccins de leur patient, afin de savoir comment leur répondre et comment se faire entendre. Ainsi, il faudrait une véritable formation des professionnels de santé, toutes spécialités confondues, (infirmières, médecin généraliste, pharmacien...) sur les réticences vaccinales, car il s'agit d'un sujet complexe et important de santé publique.

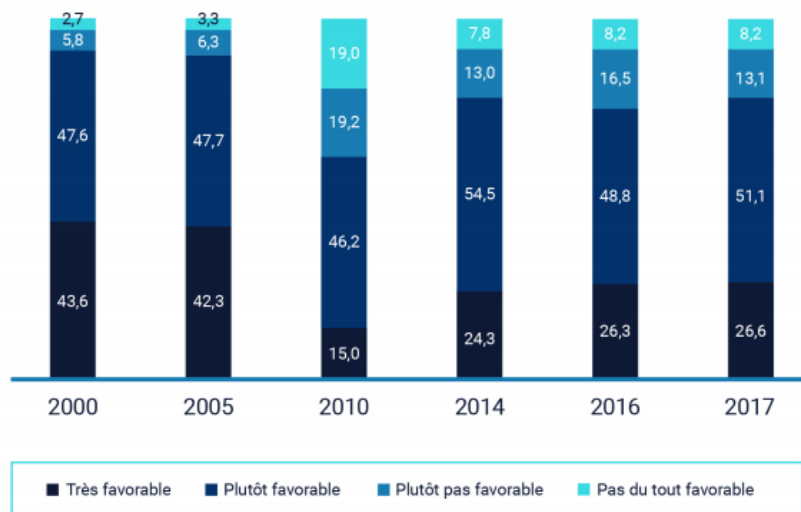


Figure 29 : Evolution de l'adhésion à la vaccination (en pourcentage) parmi les 18-75ans, en France, de 2000 à 2017 – Baromètre santé 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, 2017, Santé Publique France (124).

Les scientifiques, professionnels de santé, les autorités de santé ainsi que les laboratoires doivent utiliser les mêmes armes que les groupes antivaccins, et se faire plus présents dans les médias, ainsi que sur les réseaux sociaux, en développant par exemple, la vulgarisation scientifique. Cela permettra d'apporter de véritables connaissances dans le domaine médical et de faire connaître la méthode scientifique à la population. Ainsi, celle-ci pourrait prendre des décisions éclairées, basées sur de véritables informations (rôle d'un adjuvant, rôles des différents composants des vaccins etc...). Certains médecins sont présents sur la plateforme YouTube, et animent des chaînes de vulgarisation scientifiques (ex : « Asclépios », « Primum non nocere »). D'autres chaînes YouTube, sont axées sur la méthode scientifique, comme la « La Tronche en Biais » (animé par Thomas C.Durand, docteur en physiologie végétale), « Defakator » (citoyen anonyme apprenant comment identifier les « fakes news » dans les médias). Tous ont déjà abordé le thème de la vaccination. Le ministère de la santé a fait appel à certains de ces vidéastes (Julien Ménielle, de la chaîne « Dans ton corps », et Bruce Benamran, de la chaîne « E-penser »), afin de réaliser des vidéos pédagogiques sur le thème de la vaccination, dans le but de lutter contre les fausses informations (125). Sur le réseau social Facebook, le groupe « Les Vaxxeuses » publie des articles critiquant les arguments des groupes antivaccins. La cours des comptes, dans son rapport de 2018, propose d' « *ajouter aux missions de la Haute Autorité de santé le soin d'assurer la présence réactive sur les réseaux sociaux d'une information indépendante et scientifique sur la vaccination* »(103).

Une plus grande communication devrait être faite sur les dangers des maladies et de leurs complications, tels que la rougeole, la coqueluche, le tétanos... Ces maladies étant, à l'heure actuelle, de plus en plus méconnues ou considérées comme sans danger.

En conclusion, une véritable stratégie doit être effectuée afin d'augmenter l'adhésion de la population française à la vaccination, dans le but d'améliorer la couverture vaccinale et d'assurer une bonne immunité de groupe.

ANNEXE 1 :

1) Dans quelle catégorie socio-professionnelle vous situez-vous ?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Agriculteurs, exploitants | <input type="checkbox"/> Profession intermédiaire |
| <input type="checkbox"/> Artisans, commerçants, chefs d'entreprises | <input type="checkbox"/> Employé |
| <input type="checkbox"/> Cadres et professions intellectuelles supérieures | <input type="checkbox"/> Ouvrier |
| ○ Professionnels de santé | <input type="checkbox"/> Retraité |
| | <input type="checkbox"/> Etudiant |
| | <input type="checkbox"/> Sans emploi |

2) Etes-vous d'accord avec cette affirmation : Les vaccins sont sûrs

- | | | | |
|---|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tout à fait d'accord | <input type="checkbox"/> Plutôt d'accord | <input type="checkbox"/> Plutôt pas d'accord | <input type="checkbox"/> Pas du tout d'accord |
|---|--|--|---|

3) Estimez-vous être bien informé sur les vaccins et leur innocuité ?

- Oui Non

4) Vous est-il déjà arrivé de vous informer sur un certain vaccin, puis de décider de ne pas vous faire vacciner (ou de ne pas faire vacciner votre enfant) ?

- Oui Non

4.a) Si oui, quel(s) étai(en)t le(s) vaccin(s) en cause ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diphtérie/Tétanos/Polio/Coqueluche/Hib | <input type="checkbox"/> Papillomavirus |
| <input type="checkbox"/> Rougeole/Oreillons/Rubéole | <input type="checkbox"/> Méningocoque |
| <input type="checkbox"/> Hépatite b | <input type="checkbox"/> Pneumocoque |
| <input type="checkbox"/> BCG | <input type="checkbox"/> Grippe saisonnière |
| | <input type="checkbox"/> Autre : |

4.b) Si oui, quelle(s) étai(en)t la ou les source(s) d'information(s) ?

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Médias | <input type="checkbox"/> Professionnels de santé |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> Expérience d'un proche |
| <input type="checkbox"/> Télévision | <input type="checkbox"/> Autre : |

4.c) Si oui, pour quelles raisons ? (*Commentaires libres*)

5) Estimez-vous que la vaccination soit le meilleur moyen de prévenir les maladies (lorsqu'un vaccin existe) ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

BIBLIOGRAPHIE :

1. Tanneau-Salvadori F, Vignaud L-H. Antivax: la résistance aux vaccins du XVIIIe siècle à nos jours. Paris, France: Vendémiaire; 2019. 351 p.
2. OMS - Thèmes de santé : vaccins [Internet]. WHO. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/vaccines/fr/>
3. Ferraro F. Vaccinologie: de la microbiologie et l'infectiologie au guide pratique. 2ème édition. Paris: Vernazobres-Gregio; 2014. (Pratique courante en).
4. Rolland L, Cruz Cubas A. Vaccins et vaccinations. Paris: Ellipses; 2002. (Vivre et comprendre).
5. OMS - Évaluation de l'impact de la pandémie de VIH/Sida sur la lutte contre la rougeole et l'élimination de cette maladie [Internet]. WHO. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/5/helfand0505abstract/fr/>
6. Roitt IM, Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Masson PL. Fondements de l'immunologie. Bruxelles: De Boeck; 2008.
7. Ajjan N, Guérin N, Denis F, Rey M. La vaccination: manuel pratique de tous les vaccins. Paris: Elsevier-Masson; 2009.
8. Roselyne L'Italien, Benoît Leblanc, Projetbleu. Immunité cellulaire et immunité humorale - Le monde en images, CCDMD [Internet]. 2008 [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55892&demande=desc#>
9. Gaudelus J, éditeur. Vaccinologie. Rueil-Malmaison, France: Doin; 2008. xxiv+463.
10. DICOM_Jocelyne.M DM. Le calendrier vaccinal [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
11. OMS - Fiches d'information de l'OMS sur les fréquences des réactions post vaccinales [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/fr/
12. OMS - Vers l'éradication de la poliomyélite: remplacer le vaccin antipoliomyélitique oral trivalent par le bivalent [Internet]. WHO. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/fr/
13. OMS - MODULE 2 - Présentation générale et objectifs - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/presentation-et-resultats-2.html>

14. Haut Conseil de la Santé Publique - Les vaccinations - 04/08/2010 [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/info?clef=120>
15. Ajana F, Sana C, Caulin E. Existe-t-il des différences d'immunogénicité et de tolérance des vaccins en fonction du mode d'injection ? Médecine et Maladies Infectieuses. 1 déc 2008;38(12):648-57.
16. Recherche et essais cliniques sur les vaccins [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Recherche-et-essais-cliniques-sur-les-vaccins>
17. Cycle de Développement d'un Vaccin | SanofiPasteur.ca [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.sanofipasteur.ca/fr/node/19402>
18. Vaccination info service - Procédure de mise sur le marché des vaccins [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Procedure-de-mise-sur-le-marche-des-vaccins>
19. Vaccination info service - Sécurité et qualité des vaccins [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins#section3>
20. ANSM - Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
21. Leem - Pharmacovigilance [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
22. OMS - MODULE 4 – Évaluation de la causalité des MAPI - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/evaluation-de-la-causalite-des-mapi.html>
23. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, éditeurs. Plotkin's vaccines. Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique: Elsevier; 2018.
24. HCSP. Aluminium et vaccins [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
25. OMS - MODULE 3 – Réactions aux vaccins - Les bases de la sécurité des vaccins [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://fr.vaccine-safety-training.org/reactions-aux-vaccins.html>
26. OMS - Sécurité du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) [Internet]. WHO. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/poliovirus/Dec_2013/fr/
27. ANSM - Information de sécurité - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite->

Lettres-aux-professionnels-de-sante/Boostrix-Tetra-Infanrix-Quinta-Infanrix-Hexa-Fendrix-et-tous-les-vaccins-de-la-gamme-Havrix-Engerix-Twinrix-fuites-de-seringues-Lettre-aux-professionnels-de-sante

28. INVS - Santé Publique France - Couverture vaccinale [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale>
29. Le rapport public annuel 2018 [Internet]. Cour des comptes. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/le-rapport-public-annuel-2018>
30. INPES - Santé publique France - Elargissement de l'obligation vaccinale à 11 maladies [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/20000/resultats-google-test.asp?recherche=couverture+vaccinale&submit=Valider>
31. INVS -Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>
32. Myofasciite à macrophages [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Myofasciite-a-macrophages>
33. ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Exposition à l'aluminium par l'alimentation [Internet]. 2008 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-1%E2%80%99aluminium-par-1%E2%80%99alimentation>
34. Leem - Le point sur l'aluminium et les vaccins en 9 questions et réponses [Internet]. 2018 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/laluminium-et-les-vaccins-questions-reponses>
35. Grangeot-Keros L. Les adjuvants aluminiques : le point en 2016. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 août 2016;29(4):215-35.
36. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2012 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/les-adjuvants-vaccinaux-quelle-actualite-en-2012/>
37. Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, et al. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using ²⁶Al. *Vaccine*. sept 1997;15(12-13):1314-8.
38. Seidowsky A, Dupuis E, Druke T, Dard S, Massy ZA, Canaud B. Intoxication aluminique en hémodialyse chronique. Un diagnostic rarement évoqué de nos jours. Illustration par un cas clinique et revue de la littérature. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 févr 2018;14(1):35-41.
39. Ogereau M, Leguyader G, Storme T, Bourdon O, Guerriero E. Évaluation de la teneur en aluminium des poches de nutrition parentérale en néonatalogie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 sept 2016;30(3):245-6.

40. Vaccination info service - Myofasciite à macrophages [Internet]. 2018 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Myofasciite-a-macrophages>
41. HCSP. Aluminium et vaccins [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
42. Siegrist C-A. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 nov 2003;187(8):1511-21.
43. Papo T. Myofasciite à macrophages : paradigme de nouvelle maladie ? La Revue de Médecine Interne. 1 mars 2005;26(3):175-8.
44. OMS - Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins, 20-21 juin 2002 [Internet]. WHO. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/june_2002/fr/
45. OMS - Sécurité des vaccins. Comité consultatif pour la sécurité des vaccins. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire 1999 ; 41:337-40.
46. AFSSAPS - Etude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages, rapport d'étude - 2003.
47. Crépeaux G, Eidi H, David M-O, Baba-Amer Y, Tzavara E, Giros B, et al. Non-linear dose-response of aluminium hydroxide adjuvant particles: Selective low dose neurotoxicity. Toxicology. 15 janv 2017;375:48-57.
48. Compte Rendu des 17es JIRP - Vendredi 1er avril 2016 - Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité? [Internet]. Journées Interactives de Réalités pédiatriques. 2016 [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://jirp.info/2016/06/01/compte-rendu-des-17es-jirp-vendredi-1er-avril-2016/>
49. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. Immunol Res. 1 déc 2014;60(2):226-35.
50. Vaccination info service - Histoire d'une polémique : vaccination anti HPV et maladies auto-immunes [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Maladies-auto-immunes>
51. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. Vaccine. 24 août 2017;35(36):4761-8.
52. Gout O, Théodorou I, Liblau R, Lyon-Caen O. Central nervous system demyelination after recombinant hepatitis B vaccination: report of 25 cases. Neurology 1997; 48 (Suppl): A424.

53. Tourbah A, Gout O, Liblau R, Lyon-Caen O, Boungniot C, Iba-Zizen MT, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology*. 22 juill 1999;53(2):396-401.
54. Confavreux C. Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. *La Presse Médicale*. 1 oct 2005;34(17):1205-8.
55. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 14 sept 2004;63(5):838-42.
56. Le Barbier-Sloma M, Rosenheim M. Vaccination contre l'hépatite B: actualisation sur la sécurité. *Antibiotiques*. 1 déc 2006;8(4):248-54.
57. OMS - Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la Santé: réponse à l'article de Hernán et al. intitulé « Vaccin Hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques » et publié le 14 septembre 2004 dans la revue *Neurology* [Internet]. WHO. 2004 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/sep_04/fr/
58. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
59. HCSP - Avis du comité technique des vaccinations (CTV) et du CSHPF concernant la vaccination contre l'hépatite virale B. 2004.
60. Vaccination info service - Histoire d'une polémique : vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques>
61. Vaccination info service - Histoire d'une polémique : vaccin ROR et autisme [Internet]. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme>
62. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. ~~RETRACTED~~: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 28 févr 1998;351(9103):637-41.
63. Chamak B. L'affaire Wakefield et le mouvement anti-vaccination. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 1 déc 2017;65(8):469-73.
64. Maisonneuve H, Floret D. Affaire Wakefield : 12ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *La Presse Médicale*. 1 sept 2012;41(9, Part 1):827-34.
65. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 16 avr 2019;170(8):513-20.
66. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ*. 6 janv 2011;342:c5347.

67. Deer B. How the vaccine crisis was meant to make money. *BMJ*. 11 janv 2011;342:c5258.
68. Deer B. The Lancet's two days to bury bad news. *BMJ*. 18 janv 2011;342:c7001.
69. Chamak B. L'affaire Wakefield et le mouvement anti-vaccination. 23 nov 2017;
70. Maisonneuve H, Floret D. Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. 7 sept 2012;
71. 'Anti-vaxxer' parents hold 'measles parties' to deliberately give their kids the deadly virus to get immunity rather than get MMR jab [Internet]. *The Sun*. 2019 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.thesun.co.uk/news/8831200/anti-vaxxer-parents-measles-parties-vaccine/>
72. Béchet S. Rougeole [Internet]. Infovac France. 2007 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/vaccination/maladies-evitables/rougeole>
73. Santé Publique France - Epidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 20 février 2018. [Internet]. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/epidemie-de-rougeole-en-france.-actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-20-fevrier-2018>
74. Conséquences des oppositions vaccinales en France et en Europe. Comment maintenir une couverture vacinale efficace en 2010 ? [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2010 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/consequences-des-oppositions-vaccinales-en-france-et-en-europe-comment-maintenir-une-couverture-vacinale-efficace-en-2010/>
75. OMS - Principaux repères sur le tétanos [Internet]. 2018 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>
76. Béchet S. Varicelle [Internet]. Infovac France. 2007 [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/vaccination/maladies-evitables/varicelle>
77. OMS - Relevé épidémiologique hebdomadaire - 20 juin 2014, vol. 89, 25 (pp. 265-288) [Internet]. WHO. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925/fr/>
78. Floret DD. Vaccination contre la varicelle: l'expérience américaine. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 mai 2003;16(4):220-1.
79. HCSP. Vaccination contre la varicelle [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2007 juill [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=5>
80. OMS - Principaux repère : Typhoïde [Internet]. 2018 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
81. OMS - Principaux repères : Hépatite A [Internet]. 2019 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>

82. Santé Publique France - Tuberculose [Internet]. 2019 [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose
83. collectif O. Tuberculose : place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Revue des Maladies Respiratoires. 1 avr 2005;22(2, Part 1):367.
84. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. La lutte contre la tuberculose en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/la-lutte-contre-la-tuberculose-en-france>
85. OMS - Vaccination et sécurité des vaccins [Internet]. 2018 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/features/qa/84/fr/>
86. Santé Publique France - Données de couverture vaccinale diphtérie-tétanos, poliomyélite, coqueluche par groupe d'âge [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche-par-groupe-d-age
87. Vaccination info service - Diphtérie [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Diphtherie>
88. Vaccination info service - Poliomyélite [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Poliomyelite>
89. Santé Publique France - Diphtérie [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/diphtherie
90. Éradication des maladies infectieuses et vaccination [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2001 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/eradication-des-maladies-infectieuses-et-vaccination-2/>
91. OMS - Programme d'éradication de la variole (1966-1980) [Internet]. WHO. 2010 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/features/2010/smallpox/fr/>
92. HCSP. Le HCSP rappelle que de nombreuses maladies infectieuses sont mal contrôlées, notamment en raison d'une couverture vaccinale insuffisante [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 janv [cité 26 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=641>
93. Gaudelus J. Rougeole : son élimination passe par une amélioration de la couverture vaccinale. Antibiotiques. 1 mars 2010;12(1):67-74.
94. Santé Publique France - Les bulletins épidémiologiques de la rougeole de 2008 à 2019 [Internet]. 2019 [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/points-d-actualites-rougeole
95. Santé Publique France - Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age

96. Antona D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Chatelet IP du, et al. La rougeole en France. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2012;28(11):1003-7.
97. Santé Publique France - Rougeole [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole
98. Floret D. Les résistances à la vaccination. *médecine/sciences*. déc 2010;26(12):1087-94.
99. OMS - Groupe Stratégique Consultatif d'experts (SAGE) - Survey Questions Hesitancy French [Internet]. WHO. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/en/
100. Wellcome Global Monitor - How does the world feel about science and health? - 2018 [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://wellcome.ac.uk/reports/wellcome-global-monitor/2018>
101. Collange F., Fressard L., Verger P., Josancy F., Sebbah R., Gautier A., et al. Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. *Etudes & Résultats*. mars 2015 ; n° 910 : p. 1-8 [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
102. Floret D. Les résistances à la vaccination. *Resistance to immunization* [Internet]. 2010 [cité 25 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/7435>
103. Le rapport public annuel de la cours des comptes - Tome I la politique vaccinale - 2018 [Internet]. Cour des comptes. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/le-rapport-public-annuel-2018>
104. Santé Publique France - Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age
105. Santé Publique France - Données de couverture vaccinale pneumocoque par groupe d'âge [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-pneumocoque-par-groupe-d-age
106. Santé Publique France - Données de couverture vaccinale rougeole, rubéole, oreillons par groupe d'âge [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-rougeole-rubeole-oreillons-par-groupe-d-age
107. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Information rougeole [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/rougeole/article/la-rougeole>
108. Monvoisin R. Pour une didactique de l'esprit critique: Zététique et utilisation des interstices pseudoscientifiques dans les médias. France; 2008.
109. Pour une information du public scientifiquement fondée, impartiale, facilement accessible et compréhensible dans le domaine du médicament [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2014 [cité 20 sept 2019].

Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/pour-une-information-du-public-scientifiquement-fondee-impartiale-facilement-accessible-et-comprehensible-dans-le-domaine-du-medicament/>

110. Raude J, Mueller J. Les attitudes des Français face à la vaccination : une évolution préoccupante. *Médecine*. 1 avr 2017;13(4):171-4.
111. France 3 - RÉSEAU D'ENQUÊTES Vaccin, un trésor contesté Mardi 9 Avril après le Soir/3 [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: /nouvelle-aquitaine/communiques-de-presse/reseau-denquetes-25483620
112. Delépine N, Delépine G. Hystérie vaccinale: Vaccin Gardasil et cancer: un paradoxe. Paris: Fauves editions; 2018. 230 p.
113. Le quotidien du Pharmacien - Vaccination : France 3 injecte le doute [Internet]. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/09/vaccination-france-3-injecte-le-doute_277703
114. Groyer E. La société savante de gynécologie, SFCPCV, veut stopper les « fake news » autour des vaccins contre les HPV [Internet]. RoseUp Association. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/magazine/vaccin-hpv-polemique-fakenews/>
115. Isabelle Adjani, nouvelle icône des « antivax ». *Le Monde.fr* [Internet]. 9 oct 2017 [cité 20 sept 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/m-perso/article/2017/10/09/isabelle-adjani-nouvelle-icone-des-antivax_5198080_4497916.html
116. Vaccins : la désinformation et la méfiance sont «aussi dangereuses qu'une maladie», estime l'UNICEF [Internet]. *ONU Info*. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2019/06/1046581>
117. Pinterest et YouTube en guerre contre les contenus anti-vaccins [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/high-tech/2460115-20190226-messages-anti-vaccins-pinterest-youtube-luttent-contre-fake-news-medicales>
118. Baromètre Ipsos/Leem 2018 - Quelle confiance des Français dans le médicament et les entreprises du médicament ? | Leem [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/barometre-ipsosleem-2018-quelle-confiance-des-francais-dans-le-medicament-et-les-entreprises>
119. Ordre des médecins - Webzine n°3 - Quelle place pour les médecines complémentaires ? [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/webzine/2015-07/www/index.html#page-2>
120. ANSM - Points d'information - L'ANSM rappelle qu'aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin contre la grippe - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2016 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-qu-aucun-medicament-homeopathique-ne-peut-etre-consideré-comme-un-vaccin-contre-la-grippe-Point-d-Information>

121. Aucun médicament homéopathique ne peut être considéré comme un vaccin. La Revue d'Homéopathie. mars 2017;8(1):41-2.
122. HAS - Synthèse des contributions reçues dans le cadre de la réévaluation des médicaments homéopathique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/en/professionnels
123. Dix ennemis que l'OMS devra affronter cette année [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
124. Perception et adhésion à la vaccination en France [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination-en-France>
125. Vaccins : des youtubeurs appelés en renfort pour mettre fin aux idées fausses [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/vaccins-des-youtubeurs-appelles-en-renfort-pour-mettre-fin-aux-idees-faussees/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.