

# LES VACCINS : ECLAIRAGE SOCIOLOGIQUE

(Rédaction : Elifsu SABUNCU et Antoine BLANCHARD)

## [1. CONTROVERSES LIEES A LA VACCINATION]

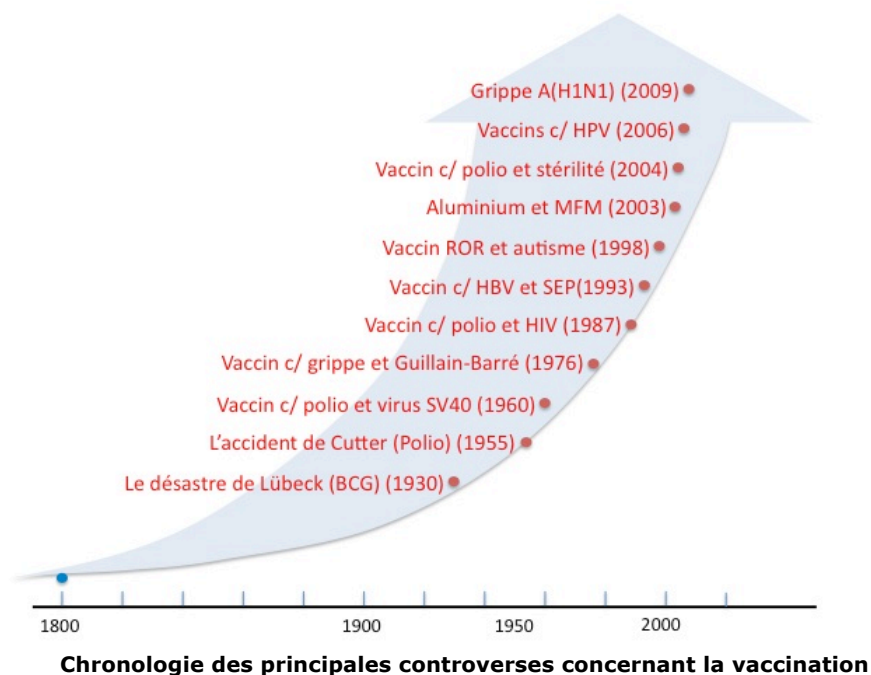
### 1.1. Chronologie des controverses

En préambule, il est nécessaire de préciser le sens d'un mot omniprésent dans cette partie : nous désignons par « controverse » une discussion argumentée sur un sujet, engendrée par l'expression d'une différence d'opinion ou d'une critique quant à un problème ou une pratique.

La controverse se distingue de la polémique, marquée par une plus grande vivacité, voire violence et agressivité, et moins d'argumentation que dans une controverse.

La liste des principales controverses ayant concerné des vaccins montre qu'elles se sont multipliées en suivant le rythme de développement et d'expansion des vaccins : les controverses autour de la vaccination sont historiquement indissociables de la vaccination elle-même.

Logiquement, il y a eu davantage de controverses au 20<sup>ème</sup> siècle, pendant lequel la quasi-totalité des vaccins ont été développés. En voici une représentation chronologique :



### 1.2. Variété des controverses

En analysant ces controverses, on remarque d'abord qu'elles n'ont pas toutes la même explication et sont donc de nature différente :

- le « désastre de Lübeck » en Allemagne en 1930 et l'accident de Cutter aux États-Unis en 1955 sont deux grands accidents liés au processus de production des vaccins ;
- les cas du vaccin de la grippe (avec le syndrome de Guillain-Barré en 1976), du vaccin contre l'hépatite B (avec la sclérose en plaques en 1996), et des vaccins contenant de

l'aluminium (avec les myofasciites à macrophages en 2003), relèvent de la suspicion d'effets secondaires graves et non prévus ;

- certains vaccins ont été accusés de l'apparition ou de la propagation d'autres maladies : un vaccin contre la poliomyélite accusé de transmettre le HIV en 1987 ; le vaccin ROR accusé de causer des cas d'autisme en 1998 ; en 2004 au Nigéria, le vaccin contre la poliomyélite a été mis en cause par des rumeurs politico-religieuses et accusé de provoquer la stérilité des populations. Ces diverses hypothèses ont été depuis formellement écartées ;
- la controverse sur la vaccination contre la grippe de l'hiver 2009-2010, est à prendre dans un contexte plus global de crise sanitaire comme nous le verrons plus loin.

Enfin, si la très grande majorité des affaires de cette liste sont closes, certains débats restent ouverts. C'est le cas des vaccins contre les papillomavirus (HPV) qui sont controversés depuis 2006 et de l'aluminium accusé depuis 2003 de provoquer des myofasciites à macrophages.

### **1.3. Analyse des principales controverses concernant la vaccination**

#### *Le désastre de Lübeck*

##### ✓ Le contexte

Les Français Calmette et Guérin ont mis au point en 1921 une forme atténuée du bacille responsable de la tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*), appelé Bacille de Calmette et Guérin (BCG). En 1928, il avait permis de vacciner 150 000 enfants dans plusieurs pays mais n'était pas encore utilisé en Allemagne.

##### ✓ Les faits

En 1929, à Lübeck, ville allemande au bord de la Mer du Nord, le chef du service de santé de la ville, Ernst Altstaedt, et le directeur de l'Hôpital Général, Georg Deycke, décidèrent de vacciner les nouveau-nés de la ville. La culture de BCG arrivée des laboratoires Pasteur de Paris fut transformée en vaccin dans le laboratoire de G. Deycke. Au cours des deux mois suivants, 256 nouveau-nés (soit 84 % de toutes les naissances) reçurent le vaccin contre la tuberculose. On s'aperçut rapidement que des enfants vaccinés commençaient à mourir de tuberculose, maladie contre laquelle le vaccin était censé les protéger. La campagne de vaccination fut arrêtée après un quatrième décès parmi les enfants vaccinés.

Sur les 256 enfants vaccinés,

- 72 enfants moururent d'une tuberculose généralisée ;
- 131 développèrent une tuberculose clinique avec guérison ;
- 41 firent une conversion tuberculique, c'est-à-dire qu'ils furent infectés par la tuberculose, avec multiplication des bactéries sans présenter de symptômes de la maladie.

##### ✓ L'enquête

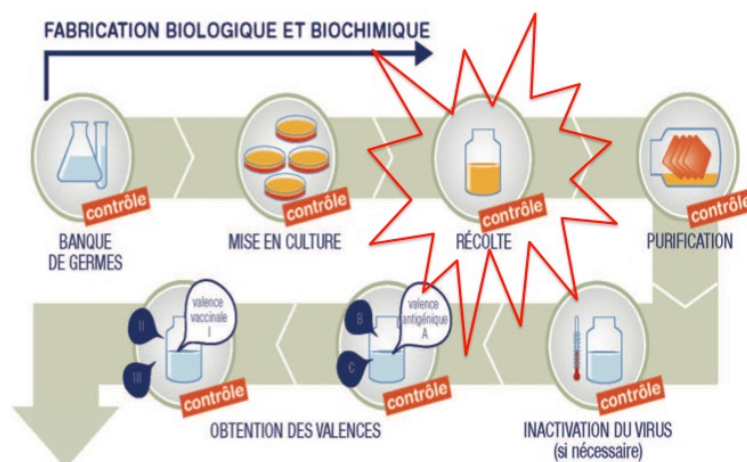
L'enquête a déterminé qu'il y avait eu contamination de la culture vaccinale de BCG par des bacilles virulents de la tuberculose (bacilles de Koch), lors du processus de production du vaccin à Lübeck. Mais comment ? La fabrication avait été confiée à une personne non qualifiée (infirmière et non bactériologiste), dans un laboratoire non adapté à la fabrication de vaccins (sans séparation spatiale claire entre les cultures vaccinales et les cultures de bacilles de Koch

infectantes). De plus, l'innocuité des vaccins n'avait pas été vérifiée par une administration à l'animal. La culture de BCG envoyée par l'Institut Pasteur fut mise hors de cause.

« Le procès Calmette » s'ouvrit en 1931 à Lübeck. Après plus de deux mois de débats, Deycke et Altstaedt furent jugés coupables de meurtre et atteinte corporelle par négligence, et condamnés respectivement à deux ans et 15 mois de prison.

✓ Leçons tirées

Cet accident à grande échelle mit l'accent sur la surveillance du processus de production des vaccins. Depuis lors, les bonnes pratiques de fabrication d'un vaccin appliquées dans le monde entier incluent notamment le contrôle de la pureté des cultures de germes et détaillent l'ensemble des procédures pour s'en assurer.



**Schéma du processus de fabrication des vaccins qui situe l'étape qui a posé problème dans l'accident de Lübeck**

✓ Les conséquences à long terme

L'hypothèse a été émise que cet accident était la cause du retard de l'Allemagne dans la mise en place de la vaccination contre la tuberculose.

De nos jours, cet épisode est rappelé régulièrement par les opposants au vaccin BCG ou à la vaccination en général, qui y voient une preuve du caractère dangereux de ce vaccin. Pourtant, il faut rappeler que le BCG en lui-même n'était pas dangereux et que les processus de production et de contrôle de ces vaccins excluent aujourd'hui ce risque d'accident.

*L'accident de Cutter*

✓ Le contexte

En 1955, Cutter Laboratories était un des laboratoires américains agréés pour produire, selon la méthode de Jonas Salk, le vaccin inactivé injectable contre la poliomyélite.

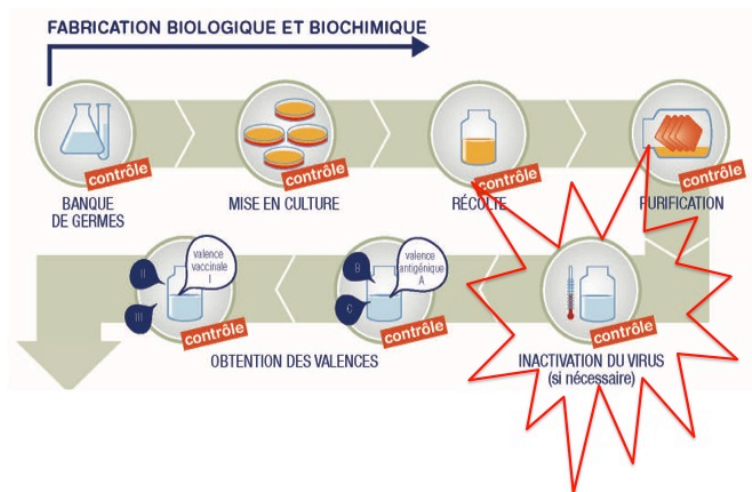
✓ Les faits

Quelques jours après le début des vaccinations dans l'ensemble du pays, des cas d'enfants atteints de poliomyélite à la suite d'une injection de vaccin furent rapportés aux autorités locales de santé. Ces cas avaient une particularité : la paralysie commençait par le bras qui avait reçu le vaccin, et non pas par les jambes comme c'était habituellement le cas lors d'une contamination « naturelle » par le virus. On se rendit vite compte que les cas survenaient

majoritairement parmi des enfants ayant reçu le vaccin produit par Cutter Laboratories en Californie. La campagne nationale de vaccination fut totalement interrompue alors que 120 000 doses contenant du virus vivant avaient été produites. Parmi les enfants déjà vaccinés, 56 développèrent une poliomyélite paralytique, fatale pour 5 d'entre eux. Ces premiers cas de poliomyélite provoquèrent à leur tour une épidémie, touchant au total 40 000 personnes. Parmi celles-ci, 113 furent paralysées, et 5 moururent, amenant le total des décès dus à ce vaccin à 10.

✓ L'enquête

La cause du problème n'a pas pu être clairement identifiée à l'époque, mais on a supposé que le protocole de Salk n'ayant pas été strictement suivi, l'inactivation du virus avait été incomplète. En effet certains lots contenaient du poliovirus vivant, malgré les tests effectués sur les lots de début de production. Plusieurs procès civils furent intentés contre Cutter Laboratories. Cutter n'a pas été déclaré coupable de négligences, mais responsable et donc condamné à indemniser les victimes.



**Schéma du processus de fabrication des vaccins qui met en évidence l'étape qui a posé problème dans l'accident de Cutter**

✓ Les leçons tirées

On sait aujourd'hui que les virus n'avaient pas été correctement inactivés au centre des amas viraux qui s'étaient formés.

À la suite de cet épisode, des modifications importantes ont été apportées au processus de production des vaccins :

- la durée d'inactivation par le formaldéhyde a été augmentée ;
- la suspension de virus est désormais filtrée pour éliminer les agrégats de virus et permettre au formaldéhyde d'accéder à chacune des particules virales ;
- le nombre d'échantillons testés par lot a été augmenté ;
- tous les lots de vaccins sont testés avant libération des lots.

En parallèle, la réglementation concernant les vaccins a été renforcée, et demeure depuis cette époque spécifique de ces médicaments.

✓ Les conséquences à long terme

A l'époque, le vaccin inactivé de Salk et le vaccin vivant atténué de Sabin étaient en préparation en même temps et en concurrence. L'accident de Cutter, semant le doute sur le vaccin de Salk, a favorisé l'utilisation du vaccin oral.

En France, à cause du risque de réversion d'un vaccin vivant, le vaccin oral est utilisé en administration de rappel, quand les premières injections de vaccin inactivé ont permis d'immuniser le receveur.

Par ailleurs, certains historiens considèrent que Jonas Salk n'a pas eu le prix Nobel à cause de cet accident, même si ce n'est pas le mode de production mis en place par Salk qui était responsable de l'accident de Cutter.

#### *Le vaccin contre la grippe et le syndrome de Guillain-Barré (SGB)*

Le SGB est une maladie auto-immune inflammatoire affectant le système nerveux par destruction de la gaine de myéline qui enveloppe les nerfs, provoquée par une forte réponse immunitaire à des infections virales. Dans la majorité des cas (80-85 %), les personnes atteintes récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois, mais 5 % des patients ont des séquelles lourdes et définitives. Le taux de mortalité est de 5 à 15 %.

#### ✓ Le contexte

Une très grande campagne de vaccination fut organisée aux Etats-Unis contre la grippe porcine en 1976. Cette année là, 45 millions de personnes furent vaccinées dans la perspective d'une épidémie importante.

#### ✓ Les faits

La vaccination a été associée pour la première fois à l'apparition d'un SGB lors de cette campagne de vaccination américaine. Une légère augmentation de la fréquence de survenue du SGB a été observée. Plusieurs études furent donc menées pour vérifier si le vaccin contre la grippe porcine était associé à une augmentation du risque de développement d'un SGB.

#### ✓ L'enquête

Dans la plupart des études, aucune association entre vaccin et SGB n'a été trouvée. Le calcul de la fréquence de base d'apparition du SGB en l'absence de vaccination antigrippale a représenté un réel problème méthodologique.

Les études publiées ces dernières années ont permis d'établir et comparer la fréquence du SGB dans trois situations : en l'absence de toute vaccination antigrippale, chez les personnes vaccinées et chez les personnes grippées.

Fréquences d'apparition du SGB	Nombre de cas pour 1 000 000 personnes et par an
Fréquence de base	10 à 20
Cas supplémentaires attribuables au vaccin H1N1	+1 à +6
Cas supplémentaires attribuables à la grippe	+40 à +70

**Fréquences du SGB en fonction de la grippe ou du vaccin antigrippal**

On peut ainsi constater que la fréquence de cas attribuable à la vaccination est beaucoup plus faible que celle liée à l'infection grippale elle-même.

#### ✓ Les leçons tirées

Comme tout médicament, un vaccin est évalué sur son rapport bénéfice/risques. Les données concernant le vaccin anti grippal et le SGB montrent qu'en protégeant de la grippe ce vaccin protège également de nombreux cas de SGB secondaires à la grippe. On peut donc conclure

que le bénéfice du vaccin est supérieur aux risques du vaccin en termes de SGB, aussi bien pour l'individu que collectivement.

✓ Les conséquences à long terme

Comme vaccination et infections sont deux situations immunostimulantes, lors de chaque campagne de vaccination contre la grippe, on surveille si le nombre de cas de SGB est plus fréquent chez les personnes vaccinées que chez celles qui ne le seront pas.

#### *Le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques (SEP)*

Le vaccin contre l'hépatite B a provoqué une controverse spécifique à la France, dans les années 1990, lors de la mise en place d'une grande campagne de vaccination.

La SEP est une maladie neurologique auto-immune et dégénérative qui touche actuellement environ 80 000 personnes en France (prévalence), avec 2 à 4 000 nouveaux cas par an (incidence). Elle atteint deux fois plus souvent les femmes que les hommes et se déclare majoritairement entre 20 et 40 ans.

✓ Le contexte

L'OMS recommanda en 1991 la vaccination contre l'hépatite B. Lancée en 1994, la campagne française de vaccination contre l'hépatite B devait concerner les nourrissons et les enfants âgés de 10 à 11 ans. En raison d'un discours alarmiste sur le risque de l'hépatite, provenant notamment des fabricants de vaccins, elle connut un grand succès et s'étendit aux adolescents et aux jeunes adultes.

✓ La chronologie des faits

Dès 1996, les premiers cas de SEP attribués à la vaccination furent signalés. Les associations anti-vaccinales se mobilisèrent les premières, puis d'autres associations avant une reprise des actions par l'association REVAHB (Réseau vaccin Hépatite B) créée en 1997 qui commença à collaborer avec l'Agence du Médicament.

En 1998, l'Agence du médicament ordonna les premières grandes études scientifiques visant à déterminer s'il existe un lien entre le vaccin et la sclérose en plaques. Le 1er octobre, le ministre de la santé Bernard Kouchner annonça la suspension de la vaccination au collège, mais le maintien de la recommandation chez les nourrissons.

En 2000 a eu lieu la première indemnisation de victimes malgré l'incertitude sur le lien de causalité entre le vaccin et la SEP. Il s'agissait de la vaccination d'un professionnel, dans le cadre de l'obligation vaccinale.

En septembre 2006, l'État a été condamné à payer une somme de 165 000 euros à Mireille M. en raison de la responsabilité du ministère de la Santé dans la vaccination obligatoire.

En 2009, le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) a été condamné à verser près de 400 000 euros à une femme atteinte de SEP à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B.

✓ L'enquête scientifique

Sur la modification du public cible : aucun système de surveillance n'existait à l'époque pour savoir si la campagne de vaccination se déroulait comme prévu à destination des cibles déterminées. En 2014, le professeur Bégaud rappelle : « *ce n'est que trois ans plus tard que l'on a noté que sur les 90 millions de doses utilisées, les deux tiers avaient été utilisés pour des adultes, et non pour des nourrissons et des enfants.* »<sup>1</sup>. Sur le discours alarmiste des industries

---

<sup>1</sup> Citation de Bernard Bégaud dans *Libération* le 9 avril 2014 « En raison de dévoiements et de crises mal gérées, une défiance s'est installée ».

pharmaceutiques, il ajoute « *de fausses statistiques ont été données, par exemple sur le nombre de cancers du foie provoqués par le VHB* » pour amener les gens à se faire vacciner et à vacciner leurs enfants.

Sur la corrélation vaccin/SEP : s'appuyant sur de nombreuses études aux résultats semblant de prime abord contradictoires quant à la corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B et le déclenchement d'une SEP, le consensus actuel dans la communauté scientifique est à une absence de causalité.

Dans les autres pays où a été mis en place la vaccination contre l'hépatite B, comme le Royaume-Uni et l'Italie, l'indication d'âge a été respectée, il n'y a donc pas eu de vaccination massive d'adultes. Les SEP survenant habituellement entre 20 et 40 ans, il y eu peu de notification de SEP en lien avec cette vaccination.

#### ✓ Les conséquences à long terme

On considère que cette crise a été la raison principale de la défiance envers les vaccins en France. Défiance qui s'est réactivée à l'occasion de la mise en place de la vaccination contre grippe pandémique à l'hiver 2009. Dans ce contexte, les nourrissons ont été très peu vaccinés contre le virus de l'hépatite B en France pendant les 15 années qui ont suivi l'affaire (de l'ordre de 30%).

#### ✓ Conclusions

Si les différentes études effectuées ne mettent pas en évidence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition d'une SEP, on ne peut pas exclure définitivement que le vaccin précipite l'apparition d'une SEP sous-jacente.

Cet épisode illustre bien que si les dispositifs de recueil des données n'ont pas été mis en place en amont, l'existence ou l'absence d'un effet ne peut pas être démontrée de façon rétrospective. Nous verrons plus loin comment les plans de gestion des risques (PGR) répondent à cette problématique.

Cet exemple montre également l'importance de dissocier les aspects scientifiques et le champ juridique. Dans une décision juridique, le doute peut heureusement bénéficier à un individu sans que cette décision ne puisse être par la suite considérée comme une preuve scientifique de lien causal.

### *Le vaccin contre la Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) et l'autisme*

#### ✓ Les faits

En 1998 une étude britannique dirigée par le médecin Andrew Wakefield établit une corrélation entre le vaccin ROR, l'autisme et un syndrome gastro-intestinal. L'étude, bien que publiée dans la très prestigieuse revue médicale *The Lancet*, n'était menée que sur 12 enfants. En 2001, le même auteur affirma même que la vaccination ROR était « dangereuse ». Ces déclarations provoquèrent évidemment une grande inquiétude en Grande-Bretagne, mais l'affaire aura peu de retentissement en dehors du monde anglo-saxon.

#### ✓ L'enquête

Une enquête fut lancée. Il s'avéra que la déontologie médicale avait été bafouée lors du travail sur les douze enfants et qu'une fraude massive était en jeu. Les données avaient été truquées, et des co-auteurs corrompus pour modifier les résultats. De plus, Wakefield avait de multiples conflits d'intérêt non déclarés. Le médecin cherchait, en effet, à vendre des « tests » de

dépistage par le biais d'une société qu'il avait créée... au nom de sa femme ! Surtout, aucune corrélation n'a pu être confirmée entre le vaccin ROR et l'autisme. La publication à l'origine de l'affaire fut d'abord partiellement retirée en 2004 (pour l'interprétation des résultats) puis totalement en 2010. M. Wakefield fut radié de l'ordre des médecins en 2010.

#### ✓ Les conséquences à long terme

La conséquence la plus grave de l'affaire a concerné la couverture vaccinale du ROR et la perte de confiance générale dans la vaccination en Grande-Bretagne.

En effet, la rougeole a augmenté en fréquence, faisant de graves dégâts. La confiance des britanniques dans le vaccin ROR est passée de 60 à 40% à la suite de cette affaire. La couverture vaccinale ROR en Grande-Bretagne est passée de 92% en 1996 à 84% en 2002. La confiance dans le vaccin ROR a mis du temps à se rétablir (une confiance perdue brusquement ne se rétablit pas aussi rapidement), et la rougeole a mécaniquement ressurgi, avec des conséquences parfois graves.

Malgré la condamnation scientifique et professionnelle sans appel, les thèses de Wakefield resurgissent encore régulièrement chez les opposants à la vaccination.

#### *Les sels d'aluminium utilisés comme adjuvant et les myofasciites à macrophages*

#### ✓ Les faits

La première description de la myofasciite à macrophages (MFM) remonte à 1993 par le Groupe Nerf-Muscle du Département de Pathologie de Hôpital Henri Mondor de Créteil, avec le Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association française contre les myopathies.

L'association E3M (Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages) fut créée en 2001 pour regrouper des malades qui considèrent que leur maladie résulte d'une vaccination. L'association revendique la prise en compte de leur pathologie et demande également, dans l'intérêt général, la disparition de l'aluminium comme adjuvant dans les vaccins.



#### **Encart n°13 – La myofasciite à macrophages**

La myofasciite à macrophages est décrite pour la première fois dans la revue internationale de médecine The Lancet en 1998, sur 18 cas remontant jusqu'en 1993 .

D'une part, des lésions histologiques sont décrites au site d'injection (muscle deltoïde) des vaccins : infiltration par des macrophages contenant des cristaux d'hydroxyde d'aluminium, lésions microscopiques qui perdurent jusqu'à 8 ans après l'injection. La causalité entre la vaccination et cette accumulation d'aluminium est reconnue par tous.

D'autre part, une nouvelle entité clinique, principalement neurologique, caractérisée par une fatigue intense, des troubles neuromusculaires et des perturbations cognitives a été décrite. La maladie touche principalement l'adulte, mais plusieurs cas ont également été décrits chez de jeunes enfants.

Le lien entre injection d'un vaccin comportant un sel d'aluminium et les lésions histologiques décrites est largement accepté, par contre la corrélation (et éventuellement le lien de



causalité) entre lésions histologiques et manifestations cliniques reste encore actuellement débattue.

✓ L'enquête : des éléments contradictoires

Des nombreuses études ont été menées pour tenter d'établir une corrélation entre l'entité clinique et l'administration de vaccin à l'aluminium mais leurs résultats ne sont pas concluants. En 2004, l'OMS reconnut la présence d'une « nécrose musculaire microscopique » autour des inclusions d'aluminium.

Cette même année, le conseil scientifique de l'Agence Française du médicament reconnut la relation de cause à effet entre l'injection de vaccin comportant des sels d'aluminium et l'observation de lésions histologique... sans confirmer le lien entre ces lésions et les signes cliniques.

En mars 2012, le Groupe d'études sur la vaccination de l'Assemblée Nationale française recommanda un moratoire sur les adjuvants à base d'aluminium en vertu du principe de précaution. Il recommanda également d'indiquer sur les emballages de médicaments la présence d'aluminium et encouragea la recherche de nouveaux adjuvants pour remplacer les sels d'aluminium.

En juin de la même année, l'Académie de Médecine exprima son opposition au moratoire, arguant qu' « aucune preuve de toxicité neurologique » n'a été apportée pour l'aluminium, alors que « le risque de résurgence de maladies » est lui bien réel.

En parallèle, l'OMS a maintenu l'usage des adjuvants contenant de l'aluminium dans la production des vaccins.

Ce dossier reste donc à ce jour ouvert.

*Controverse autour de la vaccination contre la grippe A(H1N1) de l'hiver 2009-10*

✓ Le contexte

Durant l'hiver 2009-2010, la menace d'une épidémie due au virus H1N1, observée dans d'autres pays avec mortalité de jeunes et des femmes enceintes, s'ajouta à la grippe saisonnière commune majoritairement A/H3N2.

L'épidémie attendue en Occident était due à un nouveau virus de la famille de la grippe A et de sous-type H1N1. La souche « A/California/04/2009 H1N1 » de son nom complet possède une structure réassortie originale comprenant trois parties, l'une porcine, la deuxième aviaire, et la troisième humaine.

Cette grippe présentait des caractéristiques proches de la grippe saisonnière (taux de complication, symptômes) mais aussi une surmortalité chez les femmes enceintes et une plus grande contagiosité chez les jeunes.

✓ Les faits

L'épidémie de grippe de 2009 a été qualifiée de pandémie par l'OMS dès le mois de juin. Le premier débat a concerné la gravité de cette grippe : s'agissait-il d'un réel danger exceptionnel ou d'une banale grippe hivernale ? Comme toutes mutations, celles des virus de la grippe sont imprévisibles, il était donc difficile de prédire sa gravité et l'OMS fit l'hypothèse du pire. Il lui fut d'ailleurs reproché d'avoir surestimé le risque.

Un vaccin, différent de celui de la grippe saisonnière habituelle, a été mis au point contre ce nouveau virus. Il fallait donc administrer les deux vaccins contre deux gripes différentes à l'automne 2009.

La France avait pour objectif de couvrir au moins 75 % de sa population avec deux doses du vaccin contre le H1N1 et a donc acheté une très grande quantité de vaccins. Finalement, la couverture vaccinale H1N1 ne dépassa pas 7,9% en population générale<sup>2</sup> alors qu'elle atteint environ 50% pour des gripes saisonnières habituelles. Lors de cette même campagne de vaccination, des pays ou provinces comme la Suède, le Québec et certains États américains ont réussi à vacciner plus de la moitié de leur population adulte.

Le résultat faible de la France peut s'expliquer par la conjonction de plusieurs causes, la controverse qui éclata étant à la fois scientifique, sanitaire et médiatique.

✓ La controverse scientifique et sanitaire

Le danger représenté par cette souche étant controversé, la stratégie de vaccination de masse fut critiquée, sans doute parce qu'insuffisamment expliquée.

La rapidité avec laquelle le vaccin était produit sema le doute dans les esprits : pouvait-on assurer la sécurité d'un vaccin et procéder à tous les tests de qualité dans des délais aussi courts ? Les premiers effets secondaires imputables ou non étaient attendus et furent extrêmement médiatisés, majorant le climat de méfiance vis-à-vis du vaccin.

L'adjuvant AS03 à base de squalène fut aussi l'objet de critiques et accusé de provoquer des maladies auto-immunes. La production d'une version du vaccin ne contenant aucun adjuvant, notamment pour vacciner des personnes immunologiquement plus vulnérables telles que les femmes enceintes, les très jeunes enfants ou les personnes immunodéprimées, est venue nourrir les critiques portant sur l'adjuvant et le vaccin le contenant.

L'efficacité du Tamiflu® fut également mise en cause dans la prévention et le traitement de la grippe, et mal défendue par l'industriel et les pouvoirs publics en l'absence de données expérimentales publiées, notamment par les laboratoires pharmaceutique<sup>3</sup>. On sait aujourd'hui que son efficacité est limitée, et que son usage massif peut provoquer le développement de résistances chez le virus.

✓ La controverse médiatique : en fait-on trop ?

Le Ministère de la santé fut critiqué pour avoir réalisé des stocks très importants de masques de protection, d'antiviraux et de vaccins. La campagne de vaccination de masse de la population fut organisée sous l'autorité du Ministère de l'intérieur, en écartant les médecins généralistes dans l'incompréhension générale. Enfin, les plans de gestion de crise et de continuité d'activité dans les entreprises furent jugés excessifs et trop contraignants pour un risque encore non vérifié.

Des cas de narcolepsie (sommolence excessive) ont été causés par les vaccins contre la grippe H1N1. Après les premiers cas signalés en Finlande et en Suède en 2010, les autorités de santé européennes ont réévalué le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des vaccins contre la grippe A(H1N1). Plusieurs études ont été menées dans ce cadre, et il est aujourd'hui établi qu'il a existé une augmentation du risque de narcolepsie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.

---

<sup>2</sup>Couvertures vaccinales comprise entre 7,6 % et 20,7 % selon les classes d'âge

<sup>3</sup> <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7303>

Ce risque doit désormais être pris en compte si ce vaccin devait être utilisé dans le cadre d'une future pandémie grippale<sup>4</sup>.

Enfin, le déjà controversé Thiomersal fut utilisé comme conservateur car il s'agissait de flacons multi doses.

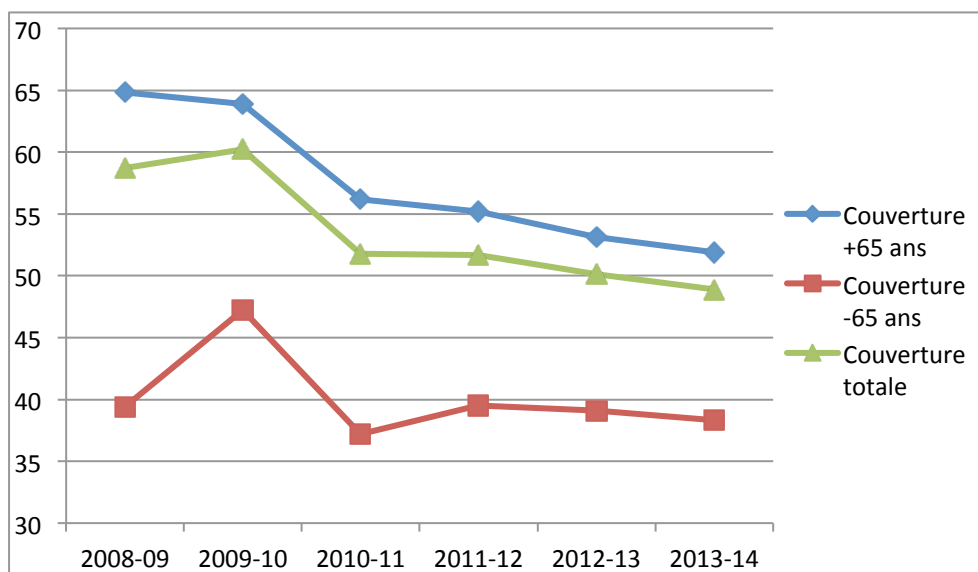
#### ✓ Bilan

Le fait que l'épidémie de grippe H1N1 ne fut pas aussi grave en France que redouté dans les pires scénarios, et ce, malgré une faible couverture vaccinale dans la population globale (7,9%) contre cette souche sembla donner raison aux sceptiques de la campagne, amplifiant encore la méfiance générale.

Pourquoi la vaccination contre la grippe H1N1 a-t-elle provoqué une telle crise en France ? On a assisté à une cacophonie des discours d'experts dans la presse où des médecins, des praticiens hospitaliers, des infirmiers et des personnalités politiques ont pris des positions contradictoires ajoutant à la confusion générale sur cette souche. Certains ont estimé que des personnalités politiques avaient des conflits d'intérêt avec des industriels, ce qui les aurait poussés à faire des commandes trop importantes de vaccins, injustifiées par le niveau de risque.

De plus, la confiance générale dans la vaccination s'amointrissant, les taux de couverture d'autres vaccins ont également baissé.

Si la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière « classique » n'a pas été immédiatement affectée par la défiance, elle est aujourd'hui jugée insuffisante à cause d'une baisse continue.



**Évolution de la couverture vaccinale (en % des populations) contre la grippe saisonnière en France, au fil des hivers (Source InVS-CNAM-TS).**

La recommandation, qui est loin d'être atteinte est de 75% de couverture dans les populations cibles (les plus de 65 ans, les personnes atteintes de certaines ALD (asthme et autres affections respiratoires) et depuis 2012, les femmes enceintes et les personnes avec un IMC supérieur à 40kg/m<sup>2</sup>. Chez les plus de 65 ans, on est passé d'environ 65% de couverture en 2008 à 50% en 2013, tandis qu'en population totale, cette couverture a baissé de 58% à 50% sur la même période.

<sup>4</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-pandemiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Mise-a-jour-de-l-information-sur-les-dernieres-donnees-scientifiques-Point-d-information>

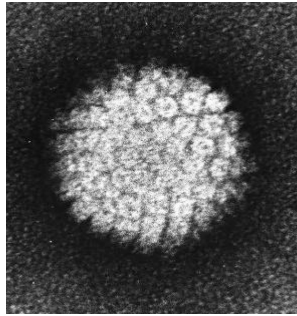
- ✓ Les conséquences de la grippe de 2009 sur la vaccination

Après 2009, on observe une diminution importante du pourcentage de personnes se déclarant plutôt favorables et très favorables à la vaccination : de 90% en 2000 et 2005, elle passe à 60% en 2010.

#### *La vaccination contre les papillomavirus humain (HPV)*

- ✓ Le contexte

En France, il y a près de 3 000 cas de cancer du col en par an (2 810 en 2011, 3 028 en 2012), dont environ un tiers sont mortels. Ce cancer représente la 11e cause de cancer chez la femme en France. Ce cancer est pourtant la 1ère cause de mortalité par cancer dans de nombreux pays du tiers monde. Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection par des virus HPV, à transmission sexuelle. Le dépistage du cancer du col utérin par la pratique du frottis est très efficace et il a entraîné en France une baisse importante de l'incidence et de la mortalité pour ce cancer, alors même qu'il n'est pas organisé de façon systématique comme dans certains pays, et comme le réclament certains épidémiologistes.



**Image par microscopie électronique de virus HPV**

(Source: Laboratory of Tumor Virus Biology - NIH-Visuals Online# AV-8610-3067)

Le vaccin contre les papillomavirus humain (HPV) présente plusieurs nouveautés. C'est un des vaccins dont le développement est le plus récent, produit selon une méthode de protéines recombinantes basée sur le génie génétique. Des protéines de la capsid des virus sont produites in vitro et s'assemblent spontanément en pseudo-particules virales (VLP) sans génomes, capables d'induire une très forte réponse humorale mais pas d'immunité cellulaire.

- ✓ De nouveaux vaccins...d'un nouveau type

Les HPV sont une grande famille de virus, il en existe plus de 120 génotypes différents ; une quinzaine d'entre eux sont responsables de cancers du col de l'utérus (génotypes dits oncogènes). Les deux vaccins qui ont été développés (Cervarix® par GSK et Gardasil® par Merck) sont dirigés contre les génotypes 16 et 18, responsables à eux seuls de 70% des cancers du col. Le Gardasil® protège également contre les génotypes 6 et 11, responsables de 90% des verrues génitales chez les hommes comme chez les femmes. Tous ces HPV sont à transmission sexuelle.

Ces vaccins ciblent une nouvelle population : des jeunes filles. En effet, selon le calendrier vaccinal français de 2013, la première injection est recommandée chez les jeunes filles de 11 à 14 ans, avec un "rattrapage"<sup>5</sup> jusqu'à 19 ans révolus.

---

<sup>5</sup> Vaccination de jeunes filles ayant déjà dépassé l'âge recommandé de la vaccination lors de sa mise en place

Les Autorisations de Mise sur le Marché ont été obtenues en Europe à la fin 2006 pour le Gardasil® et en 2007 pour le Cervarix®. La recommandation vaccinale française ne concerne que les filles, alors que les garçons sont porteurs et transmetteurs, et également la cible des types 6 et 11.

✓ Des vaccins critiqués

Les deux vaccins contre les HPV ont été l'objet de nombreuses critiques que l'on peut classer en plusieurs catégories.

D'abord, ces vaccins ne sont dirigés que contre deux génotypes qui, s'ils représentent 70% des causes de cancer, ne couvrent pas l'ensemble des génotypes oncogènes. D'autre part, ce sont des vaccins très coûteux : environ 120 euros pour chacune des 3 doses nécessaires pour une vaccination complète, remboursés à 65% par la sécurité sociale. Enfin, les campagnes de promotion menées par les producteurs de vaccins avant leur remboursement (2006-2008) ont, par leur ton et leur ampleur, suscité plus de réticence que de confiance dans ces vaccins.

✓ Critiques de l'intérêt de santé publique des vaccins contre les HPV

Un problème important qui a été soulevé est celui de la coexistence de la vaccination avec le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis. Le vaccin n'offrant pas une protection absolue contre le risque de cancer (génotypes non ciblés, durée encore inconnue de l'immunité), il ne dispense pas du frottis. On donc peut se demander si le vaccin ne pourrait pas, en donnant un sentiment excessif de protection aux personnes vaccinées, restreindre la pratique des frottis et retarder ainsi le diagnostic de certains cancers.

La durée de l'immunité conférée par les vaccins n'est en effet pas encore établie. Ceux-ci ont été mis sur le marché après 5 années de suivi des essais cliniques, avec comme critère la prévention d'infection à HPV, et pas l'absence de cancer, dont l'éventuelle survenue peut intervenir jusqu'à 20 ans après la première infection.

#### **1.4. Conclusion provisoire : un schéma qu'on retrouve dans certaines controverses vues précédemment**

À partir des controverses étudiées précédemment, hormis les deux premiers accidents bien réels, on peut essayer de dégager un schéma un peu général sur la logique d'enchaînement des étapes.

Dans un climat de suspicion plus ou moins installé, des événements de santé comme des cas de maladies auto-immunes succédant à une vaccination sont rapportés.

A ce stade seule une succession temporelle existe, mais elle peut être interprétée comme une corrélation, puis comme une relation de causalité alors que cette dernière nécessite la vérification de nombreux aspects, et notamment la plausibilité biologique. Ce passage, qui n'a pas été scientifiquement justifié peut être favorisé par l'alarmisme de la presse, l'activisme de certains lobbys, le tout amplifié sur Internet.

En l'absence de preuve de causalité, le simple fait de parler d' « effets secondaires » relève d'un manque de rigueur, d'une erreur de raisonnement.

Ces soi-disant « effets secondaires » vont contribuer à alourdir le climat de suspicion, facilitant l'apparition d'une nouvelle crise de confiance.

Et les effets délétères, comme la baisse des couvertures vaccinales, peuvent durer longtemps, au-delà même de la clôture de la controverse.

## [2. OPPOSITIONS A LA VACCINATION]

### 2.1. Un peu d'histoire

L'histoire des oppositions à la vaccination est intimement liée à l'histoire des vaccinations elle-même... voire la précède: il existait déjà une opposition religieuse à la variolisation. Il faut noter que les polémiques sur la variole ont duré très longtemps, et que leur intensité est sans commune mesure avec ce qui a suivi : révoltes sociales massives, émeutes,...

Les premières oppositions organisées découlent des obligations qui ont été mises en place dès la moitié du 19<sup>e</sup> siècle.

Le cas de la Grande-Bretagne est intéressant à étudier car c'est un pays précurseur en santé publique. Un ensemble de lois britanniques, les « Vaccination Acts », recommanda la vaccination de tous les nouveau-nés, puis rendit cette vaccination obligatoire en 1853. Les peines encourues en cas de désobéissance étaient lourdes, allant jusqu'à la prison en cas de non-paiement de l'amende. Cette politique provoqua une vive réaction dans le pays, et des révoltes dans certaines villes. Le principal argument des opposants était la liberté individuelle que ces lois venaient violer. Peu à peu les lois sur la vaccination obligatoire furent moins sévères, jusqu'à l'adoption d'une clause de conscience en 1898 permettant aux parents de ne pas faire vacciner leur enfant si l'utilité ou la sécurité des vaccins ne les convainquait pas.

Une autre révolte importante contre les vaccinations obligatoires est restée dans l'histoire : celle de Rio de Janeiro en 1904. Dans le cadre d'un programme plus large d'assainissement des quartiers pauvres, incluant des déplacements de population, la vaccination contre la variole fut rendue obligatoire et provoqua plusieurs jours d'émeutes, causant blessés, morts et dégâts matériels.

### 2.2. Analyse des arguments des opposants actuels à la vaccination

Les arguments mis en avant par les opposants à la vaccination sont de différentes natures. En voici une typologie.

*Arguments liés à « l'ordre naturel des choses »*

Dans une sorte de continuité avec les oppositions religieuses à la variolisation, les vaccins sont dénoncés comme contrevenant à une forme d'ordre naturel ou divin auquel il ne conviendrait pas de s'opposer. Ce ne sont pas les arguments qu'on rencontre le plus souvent en France.

Quelques exemples d'affirmations qui relèvent de ces arguments :

- « *La vaccination va contre l'ordre divin* »

S'opposer à une maladie envoyée par Dieu n'est pas acceptable

- « *Le vaccin n'est pas naturel* »

La maladie est naturelle et donc préférable à l'injection d'un produit fabriqué par l'homme.

- « *La maladie, c'est ce qu'il y a de mieux pour vacciner* »

Il est vrai que la plupart des maladies infantiles sont immunisantes, c'est-à-dire qu'une fois qu'on les a eues, on est protégé contre toute nouvelle contamination par le même agent... à condition d'avoir survécu à l'infection sans trop de séquelles !


- « *Il existe des alternatives plus sûres* »

C'est un appel aux médecines parallèles qui refusent parfois les vaccins au profit de traitements alternatifs, sans qu'ils n'aient fait la preuve d'une quelconque efficacité.

### *Opposition entre intérêt individuel et intérêt collectif*

Certains opposent l'intérêt individuel et l'intérêt collectif, et considèrent que leur intérêt propre prime sur celui du groupe. En effet, nous avons vu que pour certains vaccins, la protection individuelle pouvait parfois conférer une « immunité de groupe », et ainsi que l'on pouvait être protégé par le groupe sans avoir été vacciné soi-même.

On peut alors considérer qu'il est inutile de prendre le risque soi-même : les autres le feront pour nous et nous protégeront. Cet argument est utilisé par certains pour refuser la vaccination, mais on voit facilement qu'il ne peut être utilisé que par une très petite minorité, et est donc non seulement injuste mais inopérant à l'échelle d'une population. Puisque cette couverture vaccinale nécessite qu'une partie importante de la population soit vaccinée, qui doit prendre le risque pour protéger la communauté ?

Cette opposition entre l'individu et le collectif est fondamentale pour les libertariens . Le libertarianisme est une philosophie politique surtout exprimée aux Etats-Unis qui considère que la liberté individuelle est un droit naturel inaliénable. Pour certains libertariens, la liberté vaccinale est donc une liberté individuelle qu'il faut défendre face aux obligations et le gouvernement n'a pas le droit de forcer les individus à se faire vacciner, même dans l'intérêt collectif.

Ce type d'attitudes explique en partie l'absence d'obligations vaccinales à proprement parler aux États-Unis. La politique du « *no shots, no school* » permet depuis 1981 aux écoles de refuser les enfants non vaccinés. Une façon d'inciter les gens à vacciner leurs enfants sans pourtant les y obliger formellement. Cependant, des exemptions dites « philosophiques » sont permises dans 21 États des États-Unis. L'American Medical Association s'oppose cependant à la possibilité de refuser les vaccins pour des motifs religieux ou de conviction, en raison de l'affaiblissement de l'immunité de groupe. Une autre initiative va dans ce sens : les médecins qui refusent d'accueillir les enfants non vaccinés. En effet, la salle d'attente des médecins peut être un redoutable lieu de transmission des infections, et le médecin a le droit voire le devoir d'éviter que le lieu d'accueil de ses patients ne devienne un foyer d'infections transmissibles.

### *Perte de confiance dans les autorités de santé*

Les accidents sanitaires qui ont marqué l'histoire de la vaccination, mais aussi d'autres champs de la santé (sang contaminé, hormone de croissance, dioxine, etc.), ont pu éroder la confiance du public dans les autorités de santé. D'autant que les institutions ont toujours semblé vouloir protéger leur image en niant d'abord les fautes qu'elles auraient pu commettre, aggravant ainsi leur crédibilité sur le moyen et long terme.

Des historiens, comme Dominique Pestre<sup>6</sup>, replacent cette méfiance dans le cadre plus large des critiques « *vis-à-vis des régulations (des produits techno-scientifiques et des risques industriels) ; vis-à-vis des attitudes systématiquement technophiles (tout ce que la science peut faire doit advenir) ; vis-à-vis des valeurs que portent, et des effets sociaux qu'induisent ces changements techno-industriels* ». Ce n'est donc pas une attitude « anti science » comme on peut le lire parfois.

### *Méfiance envers l'industrie pharmaceutique*

---

<sup>6</sup> Dominique Pestre dans l'ouvrage collectif *L'autre campagne*, Éditions La Découverte, 2007

Les raisons de la méfiance envers les entreprises pharmaceutiques sont nombreuses, et viennent s'ajouter aux oppositions spécifiques contre les vaccinations. Les industriels sont perçus comme intéressés principalement par le profit, et donc capables de prendre des risques concernant la santé des usagers, et comme peu enclins à faire des efforts sur les prix même pour des maladies communes dans les pays démunis ou pour des populations pauvres dans les pays riches. Compte tenu des sommes en jeu, ils peuvent être soupçonnés d'utiliser leur pouvoir économique et d'influence pour corrompre les chercheurs, voire d'exercer des pressions sur les autorités de santé nationales et internationales.

#### *Remise en cause du rapport bénéfices/risques par les opposants*

Une autre façon de s'opposer aux vaccins consiste à remettre en cause le rapport favorable bénéfices/risques que ceux-ci présentent — soit en diminuant l'importance des bénéfices, soit en augmentant celle des risques.

Relativiser le bénéfice : les progrès attribuables aux vaccins sont niés et/ou attribués à d'autres facteurs (hygiène, nutrition ou quarantaines par exemple, pour expliquer la diminution des épidémies infectieuses au 20<sup>e</sup> siècle). Relativiser les bénéfices des vaccins se fait aussi en niant la gravité des maladies infantiles et de leurs complications.

Exagérer les risques des vaccins, en insistant sur les accidents passés et sur les risques inhérents à toute pratique médicale.

Un paradoxe : « Les vaccins victimes de leur propre succès ». Au fur et à mesure de la diffusion des vaccins, les maladies infectieuses contre lesquelles ils étaient dirigés ont reculé au cours du 20<sup>e</sup> siècle, faisant peu à peu « oublier » dans la mémoire collective le lourd tribut que l'humanité leur payait, et rendant plus visibles leurs rares effets secondaires. Alors que tant qu'une maladie n'est pas éradiquée, quelques cas même peu visibles peuvent être responsable d'une recrudescence voire d'une épidémie en l'absence de couverture vaccinale efficace. Ainsi, même en l'absence d'argumentation partisane, le succès des vaccins tend à fausser la perception du rapport bénéfices/risques en effaçant les bénéfices et en soulignant les risques.

### **2.3. Perception des risques et sécurité des vaccins**

Le risque vaccinal cumule toutes les caractéristiques du risque non accepté :

- Le caractère effrayant de la menace (les maladies auto-immunes sont des maladies sévères)
- Le caractère involontaire de l'exposition (on doit subir le risque non consenti d'une vaccination obligatoire, alors qu'on peut accepter ceux de sports extrêmes ou d'autres conduites à risque).
- le cadre du risque : La médecine s'inscrit dans un contexte de sécurité et de santé, où les effets indésirables sont mal acceptés.
- Le caractère inconnu du risque pris (avec par exemple des maladies inconnues jusque-là comme la myofasciite à macrophages)

Il faut également savoir qu'il y a une différence entre le risque calculé par l'ingénieur ou le politique et le niveau perçu par les individus. C'est le risque perçu individuellement qui détermine la décision de se faire vacciner ou pas. De plus, le risque est « personnalisé » : on sera davantage sensible au témoignage de patients touchés par une maladie grave soupçonnée d'être un effet secondaire qu'à des preuves scientifiques perçues comme impersonnelles.



De plus, contrairement aux autres médicaments, on utilise le vaccin alors qu'on est en bonne santé, ce qui rend la perspective d'effets indésirables encore moins acceptable.

Enfin, le fait que des constituants considérés comme accessoires, comme les adjuvants ou les conservateurs, puissent entraîner des effets indésirables est particulièrement mal accepté.

### [3. REPONSES DU SYSTEME DE SANTE]

#### 3.1. La pharmacovigilance, système de surveillance passive

A la suite du retrait mondial du thalidomide en 1961 ont été mises en place les premières mesures de pharmacovigilance au niveau mondial, sous l'impulsion de l'OMS.

Le thalidomide est un médicament qui, utilisé entre 1953 et 1961 comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes, a provoqué de graves malformations congénitales, donnant lieu à un scandale sanitaire aggravé par la lenteur de sa gestion.

En France, la pharmacovigilance a été mise en place en 1975. Définie dans les articles R. 5121-150 à 153 du Code de la santé publique, elle « a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ». Les vaccins, « médicaments immunologiques » sont concernés par la pharmacovigilance comme tous les autres médicaments.



**Schéma de l'organisation de la pharmacovigilance française**

Comme on peut le voir sur cette figure, les professionnels de santé (médecins, dentistes, pharmaciens, sages-femmes, etc.) sont à la base du dispositif puisqu'ils ont l'obligation de notifier les effets indésirables graves et inattendus qu'ils peuvent être amenés à constater, à l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance où se font le recueil et l'évaluation des informations de façon décentralisée. Les laboratoires pharmaceutiques ont également pour obligation de participer au dispositif.

Ces données sont ensuite rassemblées au niveau du Comité technique de Pharmacovigilance et une enquête est menée pour chaque cas notifié. Les analyses du comité technique sont transmises à la Commission nationale de Pharmacovigilance, au sein de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, l'ancienne AFSSAPS), qui rédige une

proposition d'avis, charge à l'ANSM d'agir ou non. L'Agence française du médicament travaille en étroite collaboration avec l'Agence Européenne du médicament (EMA) dans le cadre de ce dispositif. Les ordres du jour et les comptes rendus des réunions de ces comités sont consultables en ligne sur les sites des agences concernées.

Le système dépend toutefois fortement des déclarations, avec le risque inhérent de la sous-notification. C'est pour répondre à ce risque qu'ont été mis en place des dispositifs spécifiques (« actifs ») pour certains nouveaux médicaments ou quand les indications d'un ancien médicament sont élargies. Il s'agit des Plans de gestion des risques.

### **3.2. Plans de gestion des risques (PGR)**

Le retrait du marché, pour cause d'effets secondaires, de médicaments contenant de la cétivastatine<sup>7</sup> en 2001 (« affaire Bayer »), puis du Vioxx® (rofécoxib) en 2004 après des années d'utilisation ont justifié la création de ces dispositifs de surveillance active. Les PGR ont été mis en place au niveau européen en 2006, en application d'une directive de 2004. L'ANSM a créé un département spécialisé dès 2005.

Les PGR sont mis en place pour :

- Identifier les risques que les études cliniques ne permettent pas d'analyser et de décrire. En effet, même si les essais cliniques sont parfois menés sur des dizaines de milliers de personnes, ils ne permettent pas toujours de repérer des événements dont la fréquence est trop faible ;
- Solliciter des notifications de façon active, et non plus les « attendre » ;
- Mettre en place les mesures nécessaires : communication, suspension de l'AMM, retrait le cas échéant ;

Un PGR détaillé est désormais exigé du producteur d'un médicament dans le cadre de la demande d'AMM. Ce document doit énumérer tous les risques potentiels du produit et proposer un dispositif pour les évaluer. Les médicaments génériques sont également concernés.

La mise en place d'un PGR ne signe pas l'existence d'un danger avéré. C'est un moyen supplémentaire de détection précoce d'un risque potentiel.

#### *Analyse d'un PGR particulier : cas des vaccins contre les HPV*

Dans un PGR, l'entreprise pharmaceutique commence par identifier les incertitudes qui peuvent subsister au moment de la mise sur le marché, et pour chacun, met en place une méthode de recueil des informations qui devront permettre de lever chaque incertitude.

La prévalence des maladies auto-immunes (MAI), plus élevée chez les femmes jeunes, justifie la mise en place de cohortes spécifiques pour étudier les MAI. Il s'agit d'un dispositif « attendu-observé », qui vise à comparer la prévalence attendue et la prévalence observée lors de l'étude. Une difficulté réside dans l'estimation des taux de bases des MAI dans la population ciblée qui constitueront les « prévalence attendues » confrontées aux observations recueillies lors de l'utilisation du médicament. Pour ceci on prend en compte toutes les estimations connues, en se basant parfois sur des estimations effectuées dans différents pays, pour en extrapoler des hypothèses basses et hautes.

---

<sup>7</sup> Molécule de la famille des statines utilisés pour réduire le taux de cholestérol dans le sang

Dans le cas des vaccins contre les HPV, la France a mis en place une étude spécifique pour surveiller 8 MAI<sup>8</sup> ; cette démarche a ensuite été intégrée au PGR européen.

Dans le cas du HPV, il s'agissait des points de vigilance suivants :

- Utilisation hors indication : femmes enceintes, femmes en dehors des âges ciblés
- Adaptation du virus au vaccin : surveiller si l'utilisation de vaccins ciblant certains types d'HPV n'entraîne pas leur remplacement par d'autres types non ciblés
- Efficacité de la protection à long terme
- Effets indésirables non attendus
- Maladies auto-immunes

Pour étudier les incertitudes ci-dessus, les outils suivants ont été sélectionnés voire mis en place :

- Registres de cancer
- Cohortes de jeunes femmes
- Suivi de femmes enceintes
- Cohorte de jeunes femmes atteintes d'affections de longue durée (ALD) mise en place par la CNAM-TS

#### *PGR pour le Gardasil® : quelques résultats intermédiaires*

Le PGR du Gardasil® a été mis en place en 2006, peu après la mise sur le marché des deux vaccins contre les HPV. D'après les résultats non définitifs publiés en décembre 2013 :

- 5,2 millions de doses ont été distribuées en France
- Les recommandations de cible (âge des vaccinations) ont été respectées dans 9 cas sur 10
- Aucun effet n'est à signaler chez les 92 femmes pour lesquelles il s'est avéré qu'elles étaient enceintes au moment de la vaccination.
- 435 évènements indésirables graves ont été signalés, dont 135 maladies auto-immunes incluant 15 SEP (environ 1 SEP/100 000 femmes vaccinées)
- Pas de différence significative de l'incidence de 8 MAI surveillées entre les 1 083 978 jeunes femmes vaccinées et les 4 660 575 jeunes femmes non vaccinées

Les résultats du PGR ont amené à inclure deux effets secondaires bénins dans les notices du médicament : de légers saignements et des ecchymoses (purpura idiopathiques).

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles en décembre 2013, l'ANSM a conclu que le rapport bénéfices/risques du vaccin Gardasil® restait favorable.

### **3.3. Ecouter, tenir compte**

Divers outils sont mis en place par les pouvoirs publics pour être davantage à l'écoute des populations. Depuis juin 2011, les patients peuvent directement signaler les effets indésirables des médicaments à l'ANSM à l'aide d'un formulaire. Cette mesure fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM en collaboration avec les associations de patients.

---

<sup>8</sup> Il s'agit de : diabète de type 1, sclérose en plaques, autres affections démyélinisantes centrales, polyarthrite rhumatoïde séropositive, autres polyarthrites, polyarthrite juvénile, lupus érythémateux systémique, dermatomyosite.

**DÉCLARATION PAR LE PATIENT  
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX  
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.  
Saisir le numéro du département (ex : 01)

<p><b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b></p> <p>Nom _____ Prénom _____</p>	<p><b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b></p> <p>Nom _____ Prénom _____</p>	<p><b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b></p> <p>Nom _____</p>
---	--	--

**Extrait du formulaire CERFA permettant la déclaration par les patients d'événements indésirables liés aux médicaments**

<http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/%28offset%29/0>

Des études ont montré la complémentarité de la notification directe par les patients et par les professionnels de santé. En effet, les médecins ont tendance à se limiter aux effets graves, inversement ils identifient des effets indésirables que les patients ne signalent pas spontanément, grâce à un questionnement du patient.

De plus, les enquêtes « Baromètre santé<sup>9</sup> », permettent de tenir compte des perceptions, comportements de santé et attentes des Français. Parmi les thèmes de santé abordés se retrouvent les pratiques vaccinales.

Enfin, les associations de patients participent à des instances tant au niveau national qu'europpéen. Avec la Loi du 29 décembre 2011 et la création de la nouvelle Agence du médicament, l'importance du rôle des associations dans le système de santé français est réaffirmée. Les associations agréées de patients peuvent saisir l'ANSM pour instruire un dossier de RTU (recommandations temporaires d'utilisation) permettant l'usage sécurisé d'un médicament en dehors des indications de l'AMM, notamment dans le cas de maladies rares. Ces associations agréées sont également représentées au conseil d'administration et dans les quatre commissions de l'Agence.

### 3.4. Conclusion et perspectives

La vaccination telle qu'on la connaît aujourd'hui est le fruit d'une longue histoire riche d'espoirs mais également émaillée d'accidents et de controverses.

Riche d'espoirs, à l'image de la vaccination du jeune Joseph Meister en 1885 ou de l'éradication de la variole en 1980 après une campagne mondiale de vaccination. La vaccination a contribué à prolonger l'espérance de vie tant dans les pays du Nord que ceux du Sud.

Les accidents qui ont accompagnés les débuts de l'industrialisation des méthodes microbiologiques de production ont conduit à élaborer l'ensemble des procédures technico-réglementaires encore en vigueur pour le contrôle de sécurité de ces médicaments

<sup>9</sup> <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/index.asp>

Les vaccins protègent à la fois l'individu et la collectivité. Ces singularités lui confèrent une place particulière en santé publique. Le bénéfice collectif a conduit les autorités de divers pays à mettre en place des politiques d'obligation vaccinales qui ont à leur tour suscité des oppositions d'abord contre la contrainte, puis plus généralement contre la vaccination.

La protection vaccinale a bouleversé le cours des épidémies qui tuaient certains mais en immunisaient d'autres. Cette remise en cause d'un ordre « naturel » des choses a également suscité des oppositions exprimées en termes religieux ou naturalistes.

La découverte d'agents antiinfectieux, antiseptiques, antibiotiques puis antiviraux a pu, un temps, donner l'illusion que les maladies infectieuses relevaient du passé. La multiplication des résistances microbiennes et l'émergence de nouvelles maladies infectieuses montre au contraire que ces maladies constituent toujours un réel danger. A ce titre la vaccination constitue une arme qui ne peut être écartée.

La protection personnelle concerne chaque individu mais la protection collective nécessite qu'une large partie de la population soit vaccinée. La meilleure acceptation de ce mode de protection nécessite sans doute une plus grande transparence de l'information, y compris sur d'éventuels effets indésirables, et une évolution où la pédagogie prenne le pas sur des obligations mal acceptées et d'une efficacité parfois illusoire.