

Les vaccinations : historique et sociologie, à l'aune de l'immunologie

Alain Chevailler

► **To cite this version:**

Alain Chevailler. Les vaccinations : historique et sociologie, à l'aune de l'immunologie. Revue Francophone des Laboratoires, Elsevier, 2019. inserm-02912672

HAL Id: inserm-02912672

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02912672>

Submitted on 6 Aug 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.

Les vaccinations : historique et sociologie, à l'aune de l'immunologie

Alain Chevailler^{1, 2, 3,*}

1 Laboratoire d'immunologie et allergologie, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex, France.

2 Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) - Site constitutif, CHU Angers, France.

3 Université d'Angers ; Inserm, Unité I 232, Angers, LabEx IGO « Immuno-Graft-Onco », Angers, France.

*Auteur correspondant : AlChevailler@chu-angers.fr (A. Chevailler).

RÉSUMÉ

Vacciner est un acte médical de prévention des maladies infectieuses qui a fait la preuve depuis plus de deux siècles de son efficacité, dont le symbole est l'éradication de la variole qui fut sa première victoire. Pour comprendre les enjeux de société que mobilise cette pratique, il faut faire appel aux historiens, pour identifier les différents acteurs et leurs relations (puissance publique, professionnels de santé, industriels du médicament), pour tirer les conséquences des accidents qui ont pu jaloner son développement, aux épidémiologistes pour définir la notion de seuil de couverture maximale, celles d'immunité individuelle et d'immunité grégaire ou de groupe, aux sociologues pour en comprendre l'acceptabilité, la défiance ou le refus par la population et aux immunologistes qui ont progressivement construit le support conceptuel permettant de mieux comprendre la physiologie de la réponse immunitaire mise en jeu dans cette pratique initialement empirique, et partant, d'en améliorer les performances.



ABSTRACT

Vaccination: history and sociology, in the light of immunology

Vaccinating is a medical act of prevention of infectious diseases that has been proven for more than two centuries to be effective, whose symbol is the eradication of smallpox, which was its first target. To understand the social issues involved in this practice, we must call on historians to identify the different actors and their relationships (public authorities, health professionals, drug manufacturers), to draw the consequences of accidents that may have marked, on epidemiologists to define the notion of maximum coverage threshold, those of individual immunity and group or gregarious immunity, to sociologists to understand their acceptability, mistrust or refusal by the population and to immunologists who have progressively build the conceptual support to better understand the physiology of the immune response involved in this initially empirical practice, and thereby improve its performance.

MOTS CLÉS

- ▶ politique vaccinale
- ▶ seuil de couverture vaccinale
- ▶ vaccination
- ▶ vaccins

KEY WORDS

- ▶ vaccination
- ▶ vaccination coverage threshold
- ▶ vaccination policy
- ▶ vaccines

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire
CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

CTV : Conseil technique des vaccinations
HCSP : Haut Conseil de la santé publique
MAI : Maladies auto-immunes
ROR : Vaccin anti-rougeole, oreillons et rubéole

► Introduction

La vaccination est un des outils les plus efficaces pour prévenir les maladies infectieuses graves. Ayant le statut de médicament, les vaccins relèvent des contraintes réglementaires qui s'appliquent à ces derniers, mais en différent en ce qu'ils s'adressent à un très large public *a priori* en bonne santé et le plus souvent jeune (nourrisson, enfant) qui doit en tirer un bénéfice ultérieur et non prévisible, qui est tout à la fois individuel, préservation d'une affection, et collectif, évitement de la propagation d'une maladie à l'ensemble de la population, à mettre en balance avec un risque plus ou moins immédiat d'effets secondaires dont la soutenabilité doit être démontrée lors des études pour l'obtention de l'homologation imposée à tout candidat médicament [1].

Au 1^{er} janvier 2018, l'obligation vaccinale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite a été étendue à huit autres maladies (coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, hépatite B, méningocoque C, *Haemophilus influenzae* B et pneumocoque), qui ne faisaient jusqu'alors que l'objet de recommandations vaccinales, portant ainsi à onze le nombre de vaccins obligatoires [2]. Cet élargissement temporaire du caractère obligatoire n'a pas modifié le calendrier vaccinal, mais a ravivé le débat autour des vaccinations [3]. Le respect de l'obligation vaccinale, attestée par le carnet de santé, subordonne l'admission des enfants à l'école et dans toute autre collectivité [2]. Un numéro spécial sur les enjeux et les intérêts de la vaccination à l'aune de l'immunologie se doit de respecter la sémantique: quel est l'objet? Le vaccin qui est l'outil, ou plutôt les vaccins qui nous parlent de la connaissance de la réponse immunitaire, mais aussi de leur production industrielle; la vaccination, pratique qui elle aussi renvoie à la physiologie pour sa réalisation mais aussi à la sociologie pour sa temporalité et au politique pour sa mise en oeuvre; la politique vaccinale, qui introduit des objectifs de santé publique; tous termes qui nécessitent le regard des historiens, des épidémiologistes et des sociologues pour en mesurer l'efficacité et l'acceptabilité.

► Historique

Pendant longtemps, l'histoire des vaccins a été une geste héroïque dont les plus hauts faits, tels que l'inoculation à autrui (Pasteur et Joseph Meister) [4], ne seraient plus recevables aujourd'hui au regard des lois bioéthiques. Ce n'est cependant qu'à partir de la deuxième moitié du xx^e siècle que l'immunologie a été

capable d'apporter les bases physiologiques permettant de comprendre le succès, mais aussi les effets indésirables, d'une pratique jusque-là empirique. Cette compréhension a légitimé cette nouvelle stratégie de santé publique qui remplace le traitement par la prévention et l'individu par la masse [5].

C'est vers le xvi^e siècle que sont rapportées les premières pratiques populaires de variolisation en Chine: sur le constat de la protection conférée lors d'une deuxième épidémie par une variole *a minima* lors d'une première, la pratique de variolisation par insufflation de poudre de pustules ou d'inoculation de pus varioleux s'est développée, avec le risque de déclencher une authentique variole, les procédés d'atténuation n'étant pas maîtrisés. Suivant la route de la soie, cette pratique est arrivée en Europe grâce à la femme de l'ambassadeur anglais à Constantinople, lady Mary Wortley Montagu [4], et où, à la fin du xviii^e siècle en Angleterre, Jenner fit l'observation d'une moindre atteinte, lors d'épidémies de variole, des garçons vachers travaillant au contact de bestiaux porteurs d'une affection proche, la vaccine, et eut le génie, grâce à sa vaccine antivariolique, de mettre en pratique le concept d'immunité croisée avant même qu'on ne le définisse [4].

En deux siècles à partir des années 1790 et la découverte de Jenner, les vaccins se sont retrouvés au carrefour des États, des sociétés, des industriels et des organismes internationaux, dès le début pour les deux premiers et dans la deuxième moitié du xx^e siècle pour les deux derniers, à tel point que l'on peut présenter les vaccins comme un des outils de construction des États modernes [6]. Introduite en 1760 par le médecin et mathématicien suisse Daniel Bernoulli, l'approche statistique de la pratique vaccinale conclut au bienfait de l'inoculation pour la prévention de la variole par le nombre de vies de jeunes adultes sauvées, mais en faisant abstraction des intérêts individuels devant l'intérêt de l'État qui demande l'expansion de la population du royaume [4]. Des souverains aussi différents que Napoléon I^{er}, le tsar de Russie ou le pacha d'Égypte saisirent tout l'intérêt démographique de l'innovation vaccinale pour accroître leur population. En l'absence de rationnel scientifique, le succès des campagnes de vaccination de la fin du xix^e et du début du xx^e siècle dépendit des relations entretenues entre les populations et le pouvoir et put aboutir à d'authentiques révoltes, comme celle de Rio en 1903 ou de Leicester en 1906, quand prédominait dans la population une incompréhension des buts et méthodes de l'action sanitaire, pouvant être vécue avec la même réticence que celle opposée à la conscription obligatoire [6,7].

Les premières pratiques populaires de variolisation sont rapportées en Chine vers le xvi^e siècle

Le développement des vaccins a suivi les progrès non seulement de l'immunologie, mais aussi de la microbiologie. En 1885, Pasteur faisait l'hypothèse que la moelle de lapin contenait le germe introuvable responsable de la rage (virus non isolable à l'époque) et s'en servit pour l'inoculation. La capacité d'identifier, donc d'isoler un germe, est un prérequis pour l'obtention d'un vaccin, qui vise à garder le pouvoir immunogène de la préparation antigénique en en faisant disparaître la virulence. Le chauffage, les repiquages, les agents chimiques comme le formol, furent convoqués pour arriver à cette fin pour les différents vaccins déployés dans la première moitié du xx^e siècle [5].

► Les vaccins dans la société

Très rapidement les gouvernements sont intervenus dans la pratique vaccinale. En Angleterre, dès 1808, est mis en place un établissement national de la vaccine qui coordonne cette nouvelle pratique. En 1840 est proposée une vaccination gratuite pour les pauvres, qui est étendue et rendue obligatoire pour toute la population en 1853 et 1867 [8]. Cette coercition provoqua de forts mouvements de contestation aboutissant en 1907 à la levée de l'obligation et à la reconnaissance de la clause de conscience déterminant les motifs culturels, religieux ou médicaux d'exemption. À la même époque, la France fait le choix inverse, et impose l'obligation vaccinale antivariolique en 1902 : suivent la diphtérie en 1938, le tétanos en 1940, le bacille de Calmette et Guérin (BCG) en 1950 et la polio en 1964. À partir de cette période les nouveaux vaccins font l'objet de recommandations et les niveaux de couverture vaccinale ne sont pas corrélés au statut obligatoire ou recommandé. La multiplicité des vaccins aboutit à une complexification du calendrier vaccinal que cherche à alléger la mise au point de vaccins multiples. Pour analyser l'efficacité de ces différentes stratégies, il faut prendre en compte la nature unitaire ou composée des vaccins donc, mais aussi leur disponibilité, ce qui renvoie à l'économie de marché et aux stratégies de globalisation des industriels du médicament [8].

L'exemple du BCG, devenu une obligation en 1950 dont les décrets d'application de 1952 ciblaient la population scolaire, montre que l'évaluation de l'efficacité vaccinale et celle de l'évolution de l'épidémiologie de la maladie, la tuberculose, dont l'incidence a commencé à décroître en France dans les années 1970, peut amener à une révision de la politique vaccinale. Après parangonnage du modèle suédois, passé de l'obligation à une recommandation ciblée en 1975, après des modélisations mathématiques des différents scénarii (maintien d'une vaccination généralisée, vaccination géographiquement ciblée, vaccination professionnellement ciblée ou abandon de toute recommandation) et un débat dépassant le champ des experts pour aller jusqu'au Comité consultatif national d'éthique et à

la Haute Autorité de lutte contre les discriminations et l'exclusion, le décret du 1^{er} juillet 2007 suspendait l'obligation vaccinale pour la remplacer par une recommandation sur base géographique et populationnelle [8]. Le régime de la recommandation substitue à l'adhésion citoyenne à la loi un consentement éclairé, nécessitant de la part des professionnels de santé une grande aptitude pédagogique pour répondre aux questions sur les vaccins devenus objet de débat public, et donc potentiellement de controverses et de polémiques.

Le parangonnage avec nos voisins européens montre que le choix parmi les décideurs se fait de manière équilibrée entre simple recommandation et obligation plus ou moins étendue (de 1 vaccin obligatoire en Belgique jusqu'à 10 en Italie) [3]. Les résultats des études d'impact effectuées au niveau européen ne permettent pas de conclure sans ambiguïté à une corrélation stricte entre obligation et couverture vaccinale, suggérant que d'autres paramètres entrent en jeu, tels que la gratuité et la facilité d'accès à l'acte vaccinal [3]. La coercition, comme l'a souligné le Collège des enseignants de médecine générale, très favorables aux vaccinations, outre qu'elle est en contradiction avec les notions d'approche ou de démarche centrées sur le patient, promues par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et qu'elle pourrait s'appliquer à d'autres problèmes de santé publique (alcool, tabac) aux conséquences médico-économiques au moins équivalentes aux épidémies de rougeole récentes, risque d'être contre-productive [9], radicalisant le discours des lobbys anti-vaccins.

► Épidémiologie et mathématiques

Les modélisations mathématiques sont un outil indispensable aux épidémiologistes pour planifier une stratégie vaccinale efficace et pertinente. Deux concepts sont à envisager [10].

Notion de seuil

Le premier est celui du seuil requis de couverture vaccinale pour enrayer une épidémie. Il dépend du degré d'infectivité de la maladie contagieuse. Dans l'hypothèse d'une maladie très contagieuse à dissémination exponentielle, telle que peut l'être la rougeole où une personne atteinte en contamine plus de dix, il faut une couverture vaccinale de 95 % pour qu'une personne malade n'en contamine plus que 0,5 % de 10, soit 0,5 personne, ce qui stoppe l'épidémie [10].

L'équilibre de Nash

Cet équilibre, décrit par Nash dans la théorie des jeux [10], est tiré d'une expérience de psychologie sur les motivations des prises de décision : à un groupe de 100 personnes l'expérimentateur annonce qu'elles

doivent se définir comme « égoïste » ou « altruiste », et que, ce faisant, les égoïstes recevront 50 € alors que, pour tout altruiste déclaré, les 99 autres recevront 1 €. Si tous se déclarent altruistes, chacun recevra 99 €, alors que si tous sont égoïstes chacun ne recevra que 50 €. La première hypothèse, le choix altruiste, est celle d'un choix social pour le bien commun, récompensé par un gain maximum, alors que la seconde, le choix égoïste, repose sur le gain immédiat (mieux vaut tenir 50 € que courir) ne sachant pas si plus de la moitié des autres personnes adopteront un comportement altruiste. En matière de vaccinologie, le choix égoïste des parents de ne pas vacciner leur enfant par crainte d'un éventuel effet secondaire repose sur la croyance qu'il y aura suffisamment d'altruistes pour dépasser le seuil de couverture vaccinale défini plus haut. Ce choix égoïste peut s'expliquer, il est rationnel, mais il pose néanmoins, en termes de politique vaccinale la question de l'obligation légale de la vaccination pour atteindre le seuil de couverture vaccinale.

Exemple de la rougeole

Pour illustrer l'impact de ces deux concepts, la vaccination contre la rougeole est un excellent modèle. La rougeole est une des maladies infectieuses dont le pouvoir d'infectivité est le plus élevé, chaque individu malade pouvant en contaminer de 12 à 18 : il est donc calculé que pour atteindre un taux de contamination inférieur à 1, le seuil de couverture vaccinal doit être supérieur ou égal à 95 % [11]. Dès que ce seuil devient inférieur, on s'expose à des flambées épidémiques, comme celle décrite en 2014 [12] dans une communauté Amish de l'Ohio, dont les membres refusent la vaccination en raison de leurs convictions religieuses, et chez qui le retour des Philippines, pays de forte endémie de rougeole, de deux travailleurs humanitaires non vaccinés a provoqué en quatre mois une épidémie de 383 cas, à 99 % dans l'entourage familial immédiat des personnes de la communauté Amish avec un sérotype D9 du virus qui était celui circulant à l'époque aux Philippines. Dans l'éditorial qui accompagne cet article [11], les auteurs posent explicitement la question de l'obligation réglementaire de la vaccination antirougeole pour toute personne ayant à voyager en pays de forte prévalence. Plus près de nous, en France, où la couverture vaccinale n'est que de 78,8 % pour les deux doses de vaccins [13], la dernière flambée de rougeole, de novembre 2017 à avril 2018, a conduit à 1 605 cas déclarés de rougeole, dont 51 % dans la région Nouvelle-Aquitaine, seule région en situation épidémique. Un tiers des cas concernait des personnes de plus de 15 ans, alors que les cas de rougeole chez l'adulte sont potentiellement plus dangereux : 327 personnes ont dû être hospitalisées, dont 138 avec une forme grave nécessitant, pour 16 d'entre elles, une hospitalisation en réanimation médicale. Une personne de 32 ans est décédée à Poitiers [14].

Évaluation du rapport bénéfice/risque d'une stratégie vaccinale

En termes de santé publique, l'introduction d'un nouveau vaccin impose une évaluation du rapport bénéfice/risque de la stratégie vaccinale qui nécessite la mobilisation coordonnée et suivie de nombreux acteurs (épidémiologistes, pharmacovigilants, professionnels de santé, industriels) [15]. Il faut disposer d'une mesure précise de l'efficacité vaccinale, soit directe (nombre de cas évités), soit indirecte (réduction significative de l'incidence chez les sujets non vaccinés), d'une mesure de la durée de l'efficacité vaccinale et d'une détermination du seuil de couverture vaccinale critique qui assure l'immunité grégaire ou de groupe, correspondant à l'arrêt de circulation du pathogène. L'histoire naturelle de la maladie doit être rigoureusement établie par les épidémiologistes avec mesure de son incidence, des taux d'hospitalisation et de décès et estimation des risques selon l'âge de survenue. Il faut avoir une connaissance précise *a priori* et *a posteriori* des risques de la stratégie vaccinale. En amont de la mise sur le marché du vaccin, l'industriel doit avoir identifié les effets indésirables attendus, qui doivent figurer dans son résumé caractéristique du produit (RCP), tels que manifestations allergiques ou infectieuses en cas de vaccin vivant atténué. La détection des effets indésirables graves et inattendus relève, après mise sur le marché, de la surveillance *a posteriori* par la pharmacovigilance. Des réseaux de surveillance épidémiologiques doivent être capables d'estimer en continu l'impact de la vaccination sur l'incidence de la maladie, d'identifier les conséquences d'une couverture vaccinale inférieure au seuil critique, de valider l'association entre la vaccination et les potentiels effets indésirables graves observés, toutes données indispensables pour une communication adaptée sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination par la puissance publique en direction des médecins et du public [15].

► Développement d'un nouveau vaccin

L'administration à un sujet sain et l'utilisation à une très large échelle sont les deux critères qui nécessitent que la tolérance d'un candidat vaccin soit évaluée sur un nombre suffisant d'individus [16]. Comme pour tout médicament, quatre phases de développement se succèdent : des études de phase I qui sont celles de première administration chez l'homme pour mesurer la tolérance ; des études de phase II, dites d'immunogénicité pour déterminer le choix de la dose et du schéma vaccinal ; des études de phase III ou études d'efficacité, clefs de voûte du dossier d'enregistrement ; des études de phase IV, pharmaco-épidémiologiques post-AMM (autorisation de mise sur le marché) pour identifier les effets indésirables inattendus. Le nombre de participants inclus dans les essais de phase III est de plus en plus élevé,

étant passé de moins de 7 000 individus pour les essais des vaccins antihépatite B au milieu des années 1980, à 70 000 personnes pour le vaccin contre le rotavirus au milieu des années 2000, pour augmenter la puissance de la mesure de l'efficacité et celle de la détection des effets indésirables [16].

Une fois l'AMM obtenu et le vaccin disponible, l'élaboration de la recommandation vaccinale relève du Conseil technique des vaccinations (CTV), qui est un groupe d'experts rattaché au Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Le CTV soumet après instruction son avis au HCSP qui, si ce dernier l'adopte, est transmis au ministère. Si cette nouvelle recommandation vaccinale est entérinée par le ministère, elle fait l'objet d'une publication annuelle dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) [17].

Définir la stratégie vaccinale

Les paramètres qui entrent en jeu pour la définition de la stratégie vaccinale sont [18]:

- ▀ l'épidémiologie de la maladie pour déterminer tout à la fois les populations cibles, fonction de l'âge, de la profession mais aussi les éventuels effets indirects négatifs de la vaccination si la couverture vaccinale est inférieure au seuil critique déplaçant l'âge du premier contact avec le pathogène à un âge plus avancé où la maladie peut être plus grave (exemple de la rougeole),
- ▀ les données du RCP ayant fait l'objet de l'AMM (âge d'administration, une ou plusieurs doses, rappel ou non, association possible ou non à d'autres vaccins, etc.),
- ▀ l'étude médico-économique évaluant le coût de la stratégie vaccinale: coût anticipé du vaccin *versus* gains attendus en termes d'hospitalisations et arrêts de travail évités estimés par les modélisations mathématiques,
- ▀ l'identification de situations épidémiologiques particulières telles que les vaccinations en post-exposition,
- ▀ la meilleure intégration dans le calendrier vaccinal en cours,
- ▀ la comparaison avec le coût et l'efficacité d'autres mesures de lutte contre la maladie (exemple du dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervicaux pour le vaccin anti-papilloma virus).

Une fois la vaccination mise en place, la surveillance post-homologation repose sur la pharmacovigilance qui dépend de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui coordonne les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui collectent les signalements d'effets indésirables graves ou inattendus transmis spontanément par tout professionnel de santé qui en a l'obligation. La principale difficulté inhérente au caractère spontané des signalements est la sous-notification [1]. Seuls 1 à 10 % des effets secondaires graves liés aux médicaments, donc aux vaccins, font l'objet d'une déclaration aux CRPV [19].

De plus, la pharmacovigilance a ses limites dans la temporalité de l'imputabilité: certaines des complications potentiellement imputables sont des maladies auto-immunes (MAI), telles que la narcolepsie, le syndrome de Guillain-Barré. Ces MAI, conséquences d'une rupture de tolérance aux antigènes du soi, sont perçues comme un iceberg avec le dixième émergé au-dessus du niveau de la mer correspondant à la maladie avec signes cliniques alors que sont apparus bien avant les auto-anticorps marqueurs suivis des signes histologiques [20]. Sur une longue distance de temps, il est donc difficile de rattacher la rupture de tolérance initiale au vaccin, plutôt qu'à tout autre facteur environnemental ou infectieux. Les études épidémiologiques apportent un lien de temporalité entre la survenue d'une complication et une vaccination, mais pas un lien de causalité. Seuls des modèles expérimentaux peuvent apporter la preuve de l'imputabilité.

▀ Vaccins et industrie

Rôle des industriels du médicament

À partir des années 1930 et l'extension des campagnes de masse de vaccination, la dimension économique de celle-ci a fait entrer dans le champ de la politique vaccinale un nouvel acteur, les industriels du médicament auxquels la puissance publique a délégué le développement et surtout la production des vaccins, à l'exception notable de la Norvège avec son laboratoire norvégien de santé publique [21].

En 2016 les vaccins représentaient environ 5 % du marché mondial du médicament avec un chiffre d'affaires de 42,3 milliards d'euros partagés pour 65 % entre quatre firmes: Merck, Sanofi Pasteur, GSK et Pfizer [22].

Dès lors, deux logiques de développement de la politique vaccinale coexistent et peuvent donc interagir, soit de manière positive et synergique, soit de manière négative car contradictoires. Pour l'industriel, dans une logique de marché, le développement d'un vaccin doit avoir un retour sur investissement. Cette logique explique que les firmes pharmaceutiques, comme tout lobby, cherchent à influencer le décideur public quant à la nécessité de vacciner contre une maladie donnée avec définition de la population cible et du calendrier vaccinal, donc du nombre de doses, alors qu'au regard des objectifs de santé publique, le retour sur investissement pour le décideur public se calcule à une échelle plus large où le coût du vaccin ne doit intervenir qu'à hauteur du prix raisonnable et négocié d'autorisation de vente. Ainsi, comme dans le cas du vaccin contre le rotavirus, les structures d'expertise peuvent conclure qu'un vaccin n'a pas d'intérêt au regard des objectifs de santé publique, même s'il est disponible, a son AMM et est prescriptible, et suspendre sa recommandation, comme l'a fait le HCSP par son avis du 7 mai 2015 [23].



À la fin du xx^e siècle, avec le phénomène de globalisation de la production, les nouvelles pratiques d'optimisation de la production de vaccins par segmentation de la chaîne de production en flux tendu ont été la source de rupture d'approvisionnement dès lors que l'industriel fait le choix de privilégier la financiarisation des profits, et le versement des dividendes aux actionnaires, plutôt que l'investissement dans l'outil de production [21]. C'est bien en partie à cause de la non-disponibilité de formules vaccinales unitaires pour les trois vaccins obligatoires (diphtérie, tétanos et poliomyélite) que le Conseil d'État a enjoint, par sa décision du 8 février 2017, la ministre des Affaires sociales et de la Santé de les rendre de nouveau disponibles dans un délai de six mois, sauf à ce que la loi évolue en élargissant le champ des vaccinations obligatoires [24]. Devant l'incapacité des industriels à répondre à cette injonction, c'est donc la loi qui a évolué.

La vaccination contre la dengue

Le non-respect d'une des étapes de développement d'un nouveau vaccin peut conduire à des situations catastrophiques. L'histoire récente de l'arrêt de la campagne de masse de vaccination contre la dengue des enfants aux Philippines avec le vaccin produit par Sanofi, le Dengvaxia[®] en est l'illustration [25]. C'est au niveau de l'évaluation des risques *a priori* que la stratégie de l'industriel a dysfonctionné. Ayant racheté en 2008 une petite *start-up* (Acambis) qui avait mis au point un vaccin prometteur contre la dengue, créé à partir du virus de la fièvre jaune modifié génétiquement pour exprimer des protéines de la dengue, Sanofi a fait le pari de détenir un blockbuster justifiant des investissements lourds pour une production de masse (350 millions d'euros pour la construction d'une usine en mai 2009) avant même les résultats des essais de phase III. La méconnaissance de la physiologie de la réponse immunitaire contre la dengue, et notamment de l'interférence possible entre les différentes souches du virus avec la possibilité d'un effet facilitant pour l'infection des anticorps produits lors d'une première exposition pour une souche différente lors d'une deuxième exposition, a provoqué une sous-estimation des effets indésirables graves. Plusieurs pays, le Mexique, l'état du Parana au Brésil et les Philippines ont accordé une autorisation au vaccin pour des campagnes de masse. Lancée en mars 2016, la campagne qui ciblait 830 000 écoliers philippins, sans recherche de la trace sérologique d'une infection antérieure, a été interrompue en décembre 2017 après la survenue de plusieurs dizaines de cas de dengue sévère, avec trois décès fortement imputables à la vaccination. Contrairement à un autre vaccin vivant atténué, le vaccin oral anti-poliomyélite, dont le risque de survenue de poliomyélite paralysante est estimé de 1 à 4 cas pour 1 million de sujets vaccinés mais est totalement aléatoire, dans le cas du dengvaxia[®], il existe une mesure préventive (la sérologie) qui permet de déterminer le groupe à risque *a priori*, mais qui a un coût [25].

Les oppositions aux vaccins dans la société

Ces dernières années les réticences à la vaccination, voire les refus, ont contribué pour certaines maladies à une baisse de l'immunité de groupe qui s'est soldée par des flambées épidémiques. Pour partie, les vaccins sont victimes de leurs succès, la quasi disparition des grandes épidémies, à laquelle ils ont contribué, a favorisé dans l'inconscient collectif une amnésie des menaces qu'elles représentaient : dire que le tétanos peut tuer n'a pas la même vertu de sensibilisation que de voir un patient hospitalisé en réanimation médicale. Occurrence fréquente il y a une trentaine d'années, lorsque l'auteur de ces lignes était interne en réanimation, ce motif d'hospitalisation a quasiment disparu aujourd'hui grâce à la prévention vaccinale. À l'époque la maladie touchait le plus souvent des sujets de plus de 60 ans, non vaccinés : les mesures symptomatiques de réanimation permettaient de passer le cap aigu de l'infection, mais, si l'hospitalisation devait se prolonger, le sujet âgé, fragile, enchaînait les complications de la réanimation intensive, infectieuses notamment, et pouvait en mourir. Recevant aussi des patients, plutôt jeunes, pour tentative d'autolyse, il est arrivé à l'auteur, dans des cas avec veines entaillées et refus de vaccination antitétanique, d'emmener cette jeune personne dans un box de réanimation où reposait un malade hospitalisé depuis de nombreuses semaines pour tétanos, intubé, ventilé, polyperfusé pour lui faire mieux visualiser les risques encourus. Même si Internet et les réseaux sociaux offrent aujourd'hui une caisse de résonance favorisant, sans jeu de mots, une propagation virale aux arguments des opposants aux vaccins, ces derniers existent depuis l'introduction de la vaccination dans les politiques de santé publique.

La pratique vaccinale est une chaîne complexe d'étapes qui toutes peuvent être l'objet d'un dysfonctionnement que la meilleure connaissance de la physiologie de la réponse immunitaire permet d'identifier et de corriger, allant de la production du vaccin à la campagne de vaccination. L'erreur humaine, plus fréquemment que la malveillance, peut survenir tout au long de la chaîne d'utilisation : mauvaise conservation, péremption, contamination par aiguilles souillées, et ce encore plus dans les pays émergents qui ne disposent pas toujours de la capacité logistique de maîtrise d'une campagne de masse. Pour la production des vaccins on peut citer l'épidémie de Lübeck en 1920 provoquée par la contamination du BCG par des bacilles virulents, qui donna lieu à un grand procès médical, les authentiques poliomyélites déclenchées par un vaccin insuffisamment inactivé lors d'une campagne aux États-Unis en 1955 (*Cutter incident*) ou bien la substitution du vaccin vivant atténué anti-coqueluche par un vaccin acellulaire en 1984 pour prévenir les rares mais graves complications neurologiques rapportées [4,7]. L'immunologie nous apprend

que la réponse immunitaire à un antigène exogène est un phénomène complexe, faisant intervenir de nombreux acteurs, cellulaires et humoraux, dont l'étape première, la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques aux lymphocytes T auxiliaires (*helper*) dépend des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, dont la panoplie est différente d'un individu à l'autre sauf pour les jumeaux vrais, ce qui peut expliquer les différences individuelles de susceptibilité aux différents vaccins (cf. Miot *et al.* [29]). Pour reproduire la complexité de la réponse immunitaire anti-infectieuse et la nécessaire phase inflammatoire sans qui l'introduction d'un antigène exogène purifié n'entraînerait pas de réaction des lymphocytes, on incorpore dans les préparations vaccinales des adjuvants dans le but de stimuler la réponse de l'immunité naturelle [26].

Depuis l'introduction des vaccins à la fin du XIX^e siècle dans les politiques de santé, la stratégie des autorités gouvernementales oscille entre coercition et persuasion [27]. Historiquement, la coercition fut la méthode employée avec des sanctions allant des amendes à l'exclusion scolaire. Au pays de l'oncle Sam dont le premier amendement de la constitution sacralise la liberté individuelle, cette obligation, sanctuarisée par un arrêt de la Cour suprême de 1905 (*Jacobson vs Massachusetts*) s'est progressivement, à partir des années 1920, accompagnée d'exemptions pour motivations religieuses ou philosophiques, accordées état par état, mais nécessitant de la part des autorités gouvernementales une stratégie de communication adaptée à l'éclosion, dans la première moitié du XX^e siècle, des médias de masse. Dans les années 1950 et le développement de la vaccination antipolio-myélite, les sociologues et les psychologues ont analysé les motivations des comportements du public face aux vaccinations pour essayer d'identifier les causes de refus. C'est un phénomène hétérogène regroupant des croyances et des attitudes diverses et complexes, allant de la méfiance vis-à-vis du pouvoir médical, de la résistance à l'autorité gouvernementale et de l'adhésion à des théories de médecine alternatives et naturelles, voire théorie du complot (« les industriels nous empoisonnent avec la caution des experts »). L'histoire montre que la coercition seule et la persuasion seule ne peuvent aboutir à une couverture vaccinale efficiente, et que seule une combinaison subtile des deux, adaptée vaccin par vaccin et évolutive en fonction de l'épidémiologie peut y prétendre [27]. Le gros effort de la puissance publique doit porter sur la communication entourant une décision ou une campagne vaccinale qui vise d'atteindre l'acceptabilité maximum : les vaccinations doivent être expliquées, comprises et accep-

La réussite d'une politique vaccinale, quelle qu'elle soit, repose sur la pédagogie qui l'accompagne

tées [19]. La difficulté est liée aux différentes sources d'information, dont les intérêts peuvent être conflictuels : puissance publique elle-même, sociétés savantes, industriels, revues scientifiques, médias institutionnels et réseaux sociaux. La difficile question des liens entre les experts et l'industrie impose de faire la différence entre liens et conflits d'intérêts. Paradoxalement, l'exigence respectée de transparence sur la notification des effets secondaires notifiés à la pharmacovigilance, si elle est relayée médiatiquement sans être assortie de son analyse d'imputabilité, risque d'aboutir à un mouvement d'opinion hostile. Rappelons également l'obligation de rigueur éditoriale des comités de lecture des revues dont les défaillances peuvent entraîner des polémiques difficiles à éteindre, telle que celle déclenchée sur le prétendu lien entre le vaccin ROR (rougeole, oreillons et rubéole) et autisme par l'article, désormais retiré en raison de sa méthodologie non conforme, de Wakefield dans le *Lancet* [19].

Pour faire des choix éclairés selon Lise Barnéoud [28], il faut abandonner le discours sur la vaccination en général, qui véhicule trop de mythes et de croyances, pour revenir aux faits, vaccin par vaccin. Chaque vaccin présente une histoire différente, des avantages et des inconvénients distincts. « Les vaccins interrogent donc notre façon de faire société » [28].

Conclusion

La réussite d'une politique vaccinale, quelle qu'elle soit, repose sur la pédagogie qui l'accompagne. Les professionnels de santé ont à y jouer un rôle majeur. En ce début de XXI^e siècle, à l'heure des réseaux sociaux, capables du meilleur comme du pire, il faut faire des médecins, généralistes et spécialistes, cliniciens et biologistes, des pharmaciens, biologistes ou non, des acteurs d'une politique ambitieuse intégrant « outre la clause d'exemption et la gratuité, l'écoute de la population et des professionnels, la transparence de l'information et des experts, la diffusion, à partir d'un site unique et connu de tous, d'informations validées, la formation initiale et continue des professionnels de santé, l'implication de l'école, des campagnes de sensibilisation dans les médias, la facilitation de la pratique de la vaccination, l'amélioration du suivi et le développement des programmes de recherche [indépendant des industriels] » [3]. ■■

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- ▶ Les vaccins sont des outils de prévention efficaces contre des maladies infectieuses graves, agissant au niveau individuel, mais aussi collectif pour les maladies pour lesquelles la protection conférée stoppe la circulation du pathogène.
- ▶ L'immunologie s'est développée après les débuts de la pratique vaccinale. Une meilleure compréhension de la physiologie de la réponse immunitaire permet d'améliorer l'efficacité des vaccins.
- ▶ Les vaccins sont des médicaments, et comme tels, soumis aux mêmes contraintes réglementaires de mise sur le marché et de suivi par la pharmacovigilance, mais aussi aux exigences de rentabilité économique pour les industriels.
- ▶ L'introduction d'un nouveau vaccin est une décision relevant de la puissance publique prise après une évaluation scientifique, médico-économique rigoureuse, qui se doit exempte de tout conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique.
- ▶ La réussite d'une politique vaccinale, quelle qu'elle soit, repose sur la pédagogie qui l'entoure, et doit, entre autres, mobiliser tous les professionnels de santé.

Références

- [1] Jacquet A, Ouaret S, Kreft-Jaïs C. Danger et risque des vaccins: mythes et réalités. Haut Conseil de la Santé Publique: www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 37-9.
- [2] Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire www.legifrance.gouv.fr/lopdf.do?id=JORFTEXT000036543886
- [3] INSERM. Que dit la science à propos des 11 vaccins qui seront obligatoires en France en 2018 pour tous les enfants? www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/dit-science-propos-11-vaccins-obligatoires-en-france-partir-2018
- [4] Moulin AM. (dir). L'aventure de la vaccination. Paris. Fayard, 1996.
- [5] Moulin AM. De l'inoculation à la vaccination. Haut Conseil de la Santé Publique: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 14-16.
- [6] Moulin AM. Vaccines, the modern state and societies. Med Sci (Paris). 2007 Apr;23(4):428-434
- [7] Moulin AM. Les «périls» associés aux campagnes de vaccination. Haut Conseil de la Santé Publique: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 39-40.
- [8] Torny D. De l'obligation vaccinale à la recommandation. Haut Conseil de la Santé Publique: www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 16-8.
- [9] Communiqué de presse du CNGE: www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/comment_ameliorer_la_couverture_vaccinale_concerta/
- [10] Ghys E. la vaccination sous l'œil des mathématiques, Le Monde des sciences et des techniques, 2017, <http://perso.ens-lyon.fr/ghys/chroniques/septembre2017.pdf>
- [11] Durrheim DN. Measles Elimination - Using Outbreaks to Identify and Close Immunity Gaps. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1392-3.
- [12] Gastañaduy PA, Budd J, Fisher N, Redd SB et al. A Measles Outbreak in an Underimmunized Amish Community in Ohio. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1343-54.
- [13] Béguin F. Comment la France est passée à onze vaccins obligatoires. www.lemonde.fr/medecine/article/2017/12/30/comment-la-france-est-passee-de-trois-a-onze-vaccins-obligatoires_5235971_1650718.html
- [14] Bulletin de veille sanitaire, Pays-de-Loire: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Pays-de-la-Loire/Bulletin-de-veille-sanitaire-Pays-de-la-Loire.-n-43-Janvier-2018>
- [15] Hanslik T, Boëlle PY. Benefit-risk assessment of vaccination strategies. Med Sci (Paris). 2007 Apr;23(4):391-8
- [16] Launay O. Recherche publique et privée autour des vaccins en France. Haut Conseil de la Santé Publique: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 22-24.
- [17] Floret D. Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale: rôles des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements. Haut Conseil de la Santé Publique: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111>. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 18-20
- [18] Lévy-Bruhl D. Basis for vaccine recommendations. Med Sci (Paris). 2007 Apr;23(4):404-8.
- [19] Floret D. Comment faire de la pédagogie autour du vaccin? Haut Conseil de la Santé Publique: www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 43-5.
- [20] Whittingham S., Mackay IR. The iceberg analogy of autoimmunity. Postgrad Med J. 1972 Feb;48(556):95-7.
- [21] Torny O. se mobiliser pour ou contre les vaccins. Haut Conseil de la Santé Publique: www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=111. Actualité et dossier en santé publique, juin 2010, 71: 41-2.
- [22] Shahshahani L. Vaccinations obligatoires, le débat confisqué. www.monde-diplomatique.fr/2018/01/SHAHSHAHANI/58252
- [23] HCSP. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj347a7rjgAhUI5uAKHdIEBYIQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dhcspspa20150421_rotavirususuprecovaccnourrisson.pdf&usq=AOvVaw10BqiGsGrdoKwbc4aupRt-
- [24] Décision du Conseil d'État, 8 février 2017: www.conseil-etat.fr/Decisions-Avis-Publications/Decisions/Selection-des-decisions-faisant-l-objet-d-une-communication-particuliere/CE-8-fevrier-2017-M.-B
- [25] Barnéoud L, Heckeitweiler C. www.lemonde.fr/sciences/article/2018/03/06/vaccin-contre-la-dengue-faut-il-privilegier-le-benefice-collectif_5266349
- [26] Paul S, Lelièvre JD. Le mécanisme d'action des vaccins, le rôle des adjuvants in Immunologie fondamentale et immunopathologie. DFGSM2-3 Médecine. Collège des Enseignants d'Immunologie, Elsevier Masson Paris (2° ed) 2018: 255-62
- [27] Colgrove J. Vaccine Refusal Revisited - The Limits of Public Health Persuasion and Coercion. N Engl J Med. 2016 Oct 6;375(14):1316-7
- [28] Barneoud L. Immunisés? Un nouveau regard sur les vaccins. Premier Parallèle, Paris, 2017.
- [29] Miot C, Poli C, Vinateur E, et al. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale: bases immunologiques. Rev Franc Lab. 2019;512: 42-51.