

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 octobre 2013
Par M. BOURAS Mohamed**

**La promotion de la vaccination : l'expérience
française et l'évolution de sa réglementation**

Membres du jury :

**Président : Madame PERROY – MAILLOLS Anne Catherine, Professeur des
Universités, LILLE**

Assesseur : Monsieur CARNOY Christophe, Maitre de Conférences, LILLE

**Membre extérieur : Monsieur BLONDEL Jean-Michel, Médecin Généraliste,
CAMBRIN**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Eric SERGHERAERT,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et vos nombreux conseils, ainsi que pour votre bienveillance, toujours renouvelée.

En souvenir d'une enrichissante coopération.

A Madame la Professeur Anne Catherine PERROY – MAILLOLS,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.

J'ai eu par ailleurs l'immense privilège d'avoir profité de vos enseignements et de votre encadrement durant mes dernières années d'études à la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, c'est d'ailleurs durant cet enseignement et sous votre direction que j'ai réalisé l'opportunité que pouvait représenter ce sujet de thèse.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et pour tous les encouragements distillés toutes ces années d'études.

Je ne saurais oublier toute votre bienveillance durant ces années, celle-ci mérite une éternelle gratitude.

A Messieurs les Docteurs Christophe CARNOY et Jean Michel BLONDEL,

Pour avoir eu l'amabilité de participer au jury de thèse.

A mes parents,

*Pour tout ce qu'ils ont fait pour moi,
Des mots ne suffiraient pas.*

A mon Grand Frère, FOUAD

*Pour avoir été un modèle d'accomplissement et de persévérance toutes ces années ;
Pour tout son soutien et amour ;
Cette thèse est aussi la sienne.*

A ma Petite Sœur, NOUZHA

*Pour tout son soutien et affection,
Qu'elle soit assurée de tout mon amour,
Sans son appui rien de tout ceci n'aurait été possible.*

A ma petite nièce, LAYLA

Celle que j'adore.

Sommaire

TABLE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE : La réglementation de la vaccination et l'élaboration de la politique vaccinale en France	17
I. Bases juridiques instituant la vaccination	17
I.1. La vaccination grand public.....	17
I.1.1. La distinction entre le caractère obligatoire et recommandé.....	17
I.1.2. Responsabilités mises en jeux	18
I.1.3. La réparation des accidents vaccinaux	20
I.1.4. La vaccination et les libertés individuelles	21
I.2. La vaccination en santé du travail.....	22
I.2.1. Cadre législatif.....	22
I.2.2. Responsabilités mises en jeux.....	24
I.2.3. La réparation des accidents vaccinaux.....	24
II. Elaboration de la politique de vaccination et organismes associés	25
II.1. Elaboration de la politique de vaccination	25
II.2. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)	26
II.3. Le Comité technique des Vaccinations (CTV)	27
II.3.1. Composition du comité.....	27
II.3.2. L'expertise et les avis du CTV.....	28
II.3.3. Saisines du CTV	29
DEUXIEME PARTIE : De l'obligation vaccinale à la recommandation, cas du BCG	30
I. Généralités.....	30
I.1. Mode de transmission et épidémiologie	31
I.1.1. Mode de transmission	31
I.1.2. Épidémiologie	31
I.2. Physiopathologie.....	38
I.3. Les traitements disponibles.....	38
I.3.1. Liste des médicaments et produits autorisés	39
I.3.2. Les Vaccins	40
II. Passage d'un régime obligatoire à la recommandation et conséquences	40
II.1. Le régime obligatoire.....	40
II.2. Évaluation de la sortie du régime obligatoire	41
II.2.1. Les effets indésirables de la vaccination par le BCG.....	41
II.2.2. L'exemple de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée	42

II.2.3	Les estimations de l'expertise collective Inserm (2004) menées sur la base des travaux de l'Institut de veille sanitaire (InVS) (91)	43
II.2.4	L'élaboration du futur programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) (93)	44
II.2.5	Le rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants ..	45
II.3	Le passage au régime recommandé	46
II.3.1	Vaccination grand public	46
II.3.2	Vaccination en milieu professionnel	47
II.3.3	La problématique de la vaccination ciblée	48
TROISIEME PARTIE : Une campagne vaccinale contestée, cas du vaccin contre l'Hépatite B		50
I.	Généralités.....	50
I.1.	Le virus de l'hépatite B.....	50
I.1.1.	Description du virus.....	51
I.1.2.	Mode de transmission et épidémiologie	51
I.1.3.	Diagnostic de l'hépatite B (116)	53
I.1.4.	Evolution Clinique de l'hépatite B	54
I.2.	Les vaccins.....	54
I.2.1.	Les types de vaccins.....	54
I.2.2.	Les vaccins commercialisés en France en 2013	55
I.2.3.	Efficacité de vaccins contre l'hépatite B (127).....	55
I.2.4.	Effets indésirables	56
II.	Evolution de la réglementation et de la politique vaccinale contre l'hépatite B en France	58
II.1.	La vaccination chez les populations considérées comme étant à risque	58
II.1.1.	Avant 1991	58
II.1.2.	Après 1991	59
II.2.	La vaccination grand public	59
II.2.1.	Parution en 1992 du programme de vaccination universelle de l'hépatite B par l'OMS.....	60
II.2.2.	Le programme de vaccination des nourrissons et adolescents en France, 1994....	61
III.	Evolution de la couverture vaccinale en France.....	66
III.1.	Couverture des professionnels de santé	66
III.2.	Couverture grand public.....	67
IV.	Evolution de la recherche médicale concernant le lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques	68
IV.1.	Les études en faveur de l'absence d'un lien de causalité	68
IV.2.	Les études en faveur d'un lien de causalité	68
IV.2.1.	L'étude Hernan, <i>Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study</i>	69
IV.2.2.	L'étude Fourrier (193) et Costagliola	70

IV.3. Etude des données de pharmacovigilance	70
IV.3.1. L'étude Etude Lévy-Bruhl mené en 1999 (195).....	70
IV.3.2. Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le VHB, septembre 2011 (196).....	71
V. Conclusion de la troisième partie	72
QUATRIEME PARTIE : L'évolution de la réglementation concernant la publicité grand public pour les vaccins, cas du GARDASIL.....	73
I. Généralité sur le Papillomavirus Humain	73
I.1. Description du Virus	73
I.2. Mode de transmission et épidémiologie	74
I.2.1. Mode de transmission	74
I.3. Le PMH et le cancer du col de l'utérus.....	74
II. Généralité sur le GARDASIL et la vaccination contre le PVH	75
II.1. Indications	75
II.2. Efficacité.....	76
II.3. Effets indésirables.....	76
II.3.1. Effets indésirables connus	76
II.3.2. Pharmacovigilance et plan de gestion de risque	77
II.4. La vaccination contre le PVH.....	78
II.4.1. La réglementation en vigueur de la vaccination contre le PVH	79
II.4.2. Taux de couverture vaccinale	79
II.4.3. Taux de couverture du dépistage du PVH	80
III. Evolution de la réglementation du contrôle promotionnel des vaccins	81
III.1. Les Lois ayant modifiées l'article L5122-6 du CSP	81
III.1.1. La loi du 19 décembre 2007 (227)	81
III.1.2. La loi du 21 juillet 2009 (228)	81
III.1.3. La loi du 29 décembre 2011	81
III.2. Les avis du HCSP concernant la réglementation de la publicité grand public des vaccins.....	82
III.2.1. Avis du HCSP du 17 octobre 2008	82
III.2.2. Avis du HCSP du 16 février 2012 et 25 mai 2012	83
IV. Conclusion de la quatrième partie	84
CONCLUSIONS.....	85
BIBLIOGRAPHIE	87
Résumé.....	102

Liste des figures

Figure 1 : Estimation de l'incidence de la tuberculose en 2011 (56).....	32
Figure 2 : Nombre de cas de Tuberculose maladie, taux de déclaration, France entière, 1993-2009	33
Figure 3 : Cas de tuberculose chez les enfants <3ans	34
Figure 4 : Nombre de formes graves	35
Figure 5 : Taux d'incidence de la tuberculose dans la population contrôlée par l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII),	36
Figure 6 : Nombre de cas de tuberculose-maladie par zone (année 2008-2009)	37
Figure 7 : réduction estimée des cas d'hépatite B attendue des différentes stratégies vaccinales (147)	60
Figure 8 : Image extraite du reportage de France 2 incriminant les laboratoires Pasteur-Merieux	64
Figure 9 : Chronique de la vente du vaccin contre l'hépatite B (169)	65

TABLE DES ABREVIATIONS

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BCG	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BEH	Bulletin épidémiologique hebdomadaire
BK	Bacilles de Koch
Cass. civ.	cour de cassation chambre civile
C. civ	Code civil
C. trav.	Code du travail
CCI	Commission de conciliation et d'indemnisation
CCNE	Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CLAT	Centres de lutte antituberculeuse
CSP	Code de santé publique
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction Générale de la Santé
DO	Déclaration obligatoire
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
FCU	Frottis cervico-utérin
EGB	Echantillon généraliste de bénéficiaires
EMA	European Medicines Evaluation Agency
GPRD	General Practice Research Database
HALDE	Haute autorité de lutte contre les discriminations et pour l'égalité
HCSP	Haut conseil de santé publique
IC	Intervalle de confiance
IDR	Intradermo-réaction
Ig	Immunoglobuline
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
MFM	Myofasciites à macrophages
OFII	Office Français de l'Immigration et de l'Intégration
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONIAM	Office national d'indemnisation des accidents médicaux
OR	Odds ratio
PNLT	Programme national de lutte contre la tuberculose
PGR	Plan de gestion de risques
PVH	Papillomavirus humain
Revahb	Réseau vaccin hépatite B
RR	Risque relatif
SEP	Sclérose en Plaques
SKB	SmithKline Beecham

TM	Tuberculose maladie
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La vaccination en France, ainsi que sa promotion, sont hautement réglementées. Plusieurs organismes officiels rattachés au ministère de la santé ont entre autre pour rôle d'identifier les priorités vaccinales françaises et les modalités vaccinales des différents vaccins commercialisés. La recherche médicale concernant les vaccins a connu durant le XXème siècle un essor très important, l'apparition de nouveaux vaccins à haute valeur médicale ajoutée, pouvant prévenir l'apparition de certains cancers, a obligé les autorités réglementaires à adapter ses mécanismes de régulation et de contrôle, mais aussi eu un impact important sur la législation définissant les bases juridiques de la vaccination et de sa promotion en France. Bien que notre sujet soit l'analyse de l'évolution de la réglementation concernant la vaccination et sa promotion destiné au grand public, nous avons choisi de décrire, quand cela était possible, l'état des lieux de cette réglementation concernant le groupe des professionnels de santé, afin d'être le plus exhaustif possible, quant à l'analyse des différentes données et informations décrites, elle se portera exclusivement sur la vaccination grand public. Nous avons choisi dans ce travail de revenir dans une première partie sur l'état des lieux de la réglementation régissant l'acte de vaccination en France, en analysant les textes juridiques la définissant, et en déterminant les prérogatives et champs d'action des différentes autorités réglementaires.

Dans une deuxième partie, nous analyserons une évolution réglementaire importante, qui a été le passage du régime de vaccination obligatoire au régime recommandé concernant la vaccination contre la tuberculose, virage réglementaire opéré en 2007. Nous étudierons de façon chronologique, les raisons de ce mouvement réglementaire, ainsi que ses conséquences médicales et déontologiques.

Dans une troisième partie, nous traiterons le cas de la vaccination contre l'hépatite B. En effet, la découverte de ce vaccin en 1976 a été une avancée majeure dans la prévention de l'apparition du carcinome hépatocellulaire, il a été considéré alors comme étant le premier vaccin permettant de prévenir la survenue d'un cancer. Une recommandation de l'OMS datant de 1992, a encouragé le gouvernement français à mettre en place une campagne de vaccination massive visant les nourrissons et les jeunes adolescents dans les collèges. La notification de l'apparition de cas de sclérose en plaques, provenant des centres régionaux de pharmacovigilance a été à l'origine d'une interruption brutale de la campagne de vaccination initiée pour le jeune public, et eu un impact global négatif sur la couverture vaccinale contre ce virus. Nous analyserons le déroulement de cette campagne de vaccination, et finirons par une revue de la littérature médicale concernant l'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de cas de sclérose en plaques.

Dans une quatrième et dernière partie, nous avons choisi de revenir sur une évolution réglementaire concernant la publicité non institutionnelle destinée au grand public des vaccins, d'un point de vue chronologique, et de décrire la place du vaccin GARDASIL et de la vaccination contre le papillomavirus humain dans cette évolution réglementaire.

PREMIERE PARTIE : La réglementation de la vaccination et l'élaboration de la politique vaccinale en France

Nous avons choisis dans cette première partie de revenir sur les fondamentaux juridiques instituant l'acte de vaccination (I.), mais aussi sur l'organisation des différentes structures habilitées à réglementer cet acte (II.). Une première analyse globale, met en lumière une distinction entre l'acte de vaccination grand public et celui qui prévaut en santé du travail, s'ensuivent un ensemble de dispositions réglementaires spécifiques à ces deux catégories, que nous traiterons dans cette partie.

I. Bases juridiques instituant la vaccination

Les dispositions réglementaires qui entourent l'acte de vaccination en France, différencient la vaccination grand public (I.1.) de la vaccination en milieu du travail (I.2.). Un arsenal juridique complet vient ainsi asseoir, selon cette distinction, le cadre réglementaire qui doit prévaloir, mais aussi, les prérogatives et responsabilités des acteurs intervenant dans cet acte.

I.1. La vaccination grand public

La réglementation de la vaccination destinée au grand public diffère selon son caractère obligatoire ou recommandé. Nous traiterons dans ce chapitre des conséquences de cette distinction sur le régime de responsabilités prévues en cas de préjudice consécutif à un acte de vaccination, ainsi que des différentes dispositions prévues en matière d'indemnisation.

Nous aborderons dans la deuxième partie de ce travail le cas pratique d'une évolution d'un caractère obligatoire à recommandé (cas du BCG).

I.1.1. La distinction entre le caractère obligatoire et recommandé

La loi du 15 février 1902 relative à la protection de la santé publique (1) a marqué l'apogée de l'hygiénisme en France (2). Cette première loi française introduit le caractère obligatoire de la vaccination dans les textes, au travers de l'obligation de la vaccination antivariolique.

A la même période en Angleterre, et plus précisément en 1907, est votée l'abrogation totale de l'obligation vaccinale (3).

Rappelons que l'obligation vaccinale antivariolique anglaise a été introduite dans le Vaccination Act de 1853, et appuyé de dispositions plus coercitives (4) dans le Vaccination Act de 1867.

Toutefois, en 1898, après la levée de bouclier par la société civile anglaise contre l'obligation vaccinale antivariolique, la Royal Commission On Vaccination élabore une clause dite de « conscience », dispensant les enfants de vaccination ou de re-vaccination antivariolique (5).

Durant la première partie du XXe siècle, l'obligation constitue la forme canonique de la politique vaccinale française, que ce soit pour l'anatoxine antitétanique (1940), le vaccin antidiphthérique (1938), le BCG antituberculinique (1950) ou le vaccin antipoliomyélitique (1964) (6).

La vaccination de nature obligatoire est explicitement prévue par les textes législatifs, tout autre vaccination ne pouvant alors être que recommandé. Ainsi les articles du code santé publique distinguent aujourd'hui trois vaccins obligatoires :

- Diphtérie : introduite par la Loi de 1938 (7) , Art. L 3111-2 du CSP
- Tétanos : introduite par la Loi de 1940 (8), Art. L 3111-2 du CSP
- Polio : introduite par la Loi de 1964 (9) Art. L 3111-3 du CSP

I.1.2. Responsabilités mises en jeu

Nous étudierons le régime de responsabilité sans faute (I.1.2.1.) et responsabilité pour faute (I.1.2.2.).

I.1.2.1. La responsabilité sans faute

La responsabilité sans faute est une responsabilité de nature délictuelle.

La responsabilité du fait des produits défectueux, peut être engagée conformément aux articles L.1386-1 et suivants du code civil, même si le fournisseur ou le producteur n'a pas commis de faute et a respecté les règles de l'art. En premier lieu joue la responsabilité du producteur, la responsabilité du fournisseur étant subsidiaire (10).

La responsabilité sans faute est maintenue dans le cas de produits défectueux ; s'ils n'offrent pas la sécurité à laquelle on peut s'attendre (11), notamment en fonction:

- de la présentation du produit;
- de l'usage raisonnable du produit;
- du moment de la mise en circulation du produit

Les vaccins, comme tout autres produits, doivent répondre à une obligation générale de sécurité, tel que prévu par la directive 2001- 95 du 3 décembre 2001 (12).

Le défaut d'un vaccin engage la responsabilité du fabricant pour le dommage qu'il cause lorsque, au moment où le fabricant le met en circulation pour être vendu ou distribué, ce produit n'offre pas la sécurité à laquelle on pouvait légitimement s'attendre compte tenu de toutes les circonstances, et notamment, de sa présentation, de l'usage qui pouvait en être raisonnablement attendu et du moment de sa mise en circulation ; de ce fait l'information sur le risque d'administration du vaccin revêt une importance capitale, son absence engageant directement la responsabilité du producteur ou du fournisseur.

Il appartient au demandeur de prouver le dommage, le défaut de sécurité et le lien de causalité entre le défaut et le dommage (13). Un médecin qui serait condamné pour la fourniture d'un vaccin défectueux conserve la possibilité d'un recours en garantie contre le fournisseur ou le producteur (14).

1.1.2.2. La responsabilité pour faute

La responsabilité pour faute est une responsabilité de nature contractuelle, tel qu'établi par l'article 1147 du Code Civil (15).

Par ailleurs, la directive du 25 juill. 1985 prévoit, dans son art. 13, qu'elle « ne porte pas atteinte aux droits dont la victime d'un dommage peut se prévaloir au titre du droit de la responsabilité contractuelle ou extracontractuelle ou au titre d'un régime spécial de responsabilité existant au moment de la notification de la présente directive ».

Cette disposition, permet aux victimes de dommages causés par des produits défectueux d'engager la responsabilité d'un fabricant pour faute, sur la base du régime contractuel et ainsi de passer à une prescription de 10 ans (à compter de la date de la consolidation du dommage initial ou aggravé) au titre de responsabilité ayant entraîné un dommage corporel (16).

Selon l'article L. 1142-1 du CSP, la responsabilité des professionnels de santé (devant les juridictions pénale, civile, ou disciplinaire) ou d'un établissement ou organisme de santé (devant les juridictions administratives) à l'origine d'un acte de vaccination, ne peut être engagée que pour faute. Ils sont tenus de ce fait à une obligation de moyens et non de résultats (17). Il s'agit d'une obligation de compétence scientifique et d'efficacité technique ou organisationnelle (cas des établissements de santé) normalement attendue, tout manquement à cette obligation de moyens étant sanctionné.

Selon l'article L. 1111-2 du code de santé publique, il est de la responsabilité du médecin de délivrer une information claire au patient. En cas de litige, il appartient au professionnel ou à l'établissement de santé d'apporter la preuve que l'information a été délivrée à l'intéressé.

La responsabilité du médecin peut être engagée donc, non seulement en cas de faute technique lors de la prescription ou l'administration du vaccin, mais encore en cas de faute d'humanisme, laquelle trouve sa traduction fréquente dans le manquement à l'obligation d'information sur la sécurité du vaccin ainsi que sur le bénéfice-risque attendu, et au droit du patient à consentir, de manière éclairée, à l'acte de vaccination.

I.1.3. La réparation des accidents vaccinaux

Nous traiterons dans cette partie de la réparation des accidents vaccinaux entrant dans le cadre d'une vaccination obligatoire (I.1.3.1.) et recommandée (I.1.3.2.).

I.1.3.1. Réparation dans le cadre d'une vaccination obligatoire

Résultant de la loi n° 64-643 du 1^{er} juillet 1964 (18) et codifié à l'article L. 3111-9 du CSP, un dispositif de réparation des dommages directement imputables à une vaccination obligatoire a été institué à la charge de l'Etat dans le cadre d'un régime de responsabilité sans faute.

La demande en vue de l'indemnisation d'un dommage considéré comme imputable à une vaccination obligatoire est adressée à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM). L'ONIAM est un établissement public administratif placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Cet établissement a été créé par un décret du 29 avril 2002 (19) en application de l'article L. 1142-22 du Code de la santé publique (CSP) institué par la loi du 4 mars 2002. Elle est accompagnée d'un dossier rapportant le caractère obligatoire de la vaccination, eu égard, s'il y a lieu, à l'activité professionnelle de la victime, la réalisation des injections et la nature du dommage imputé à la vaccination ainsi que le lien de causalité entre la vaccination et le dommage invoqué.

Ainsi cette réparation n'exclut-elle pas les actions qui peuvent être exercées conformément au droit commun. En d'autres termes, la responsabilité du médecin ou de l'établissement hospitalier en cas d'exercice salarial public du médecin pourra être engagée en cas de commission d'une faute.

Les décisions qui peuvent être éventuellement rendues par cette instance, le sont au nom de la solidarité nationale (20), et l'indemnisation financière qui est accordée n'équivaut pas à la reconnaissance d'un lien de causalité entre une vaccination et une pathologie.

En cas de refus d'indemnisation par l'ONIAM, le tribunal administratif dont le domicile de la victime est du ressort est compétent pour instruire les requêtes fondées sur l'article L. 3111-9.

I.1.3.2. Réparation dans le cadre d'une vaccination non obligatoire

Il n'existe pas de procédure particulière pour l'indemnisation du préjudice lié à une vaccination recommandée. L'acte de vaccination est un acte médical dont les conséquences dommageables peuvent être indemnisées par plusieurs recours :

- conciliation devant la Commission de conciliation et d'indemnisation (CCI),
- règlement amiable devant la CCI,
- recours juridictionnel.

Depuis la loi du 4 mars 2002 (21) relative au droit des malades, et en vertu des dispositions du titre II de l'article L. 1142-1 du CSP, un dommage directement imputables à une vaccination recommandée, lorsqu'il a eu pour le patient des conséquences anormales eu égard à son état de santé, et présentant un caractère de gravité et entraînant des conséquences sur la vie privée et professionnelle, ouvre droit à réparation au titre de la solidarité nationale.

Si le préjudice n'est lié à aucun acte engageant la responsabilité d'un professionnel de santé, on parle d'aléa thérapeutique. L'indemnisation de la victime est alors prise en charge par l'ONIAM, seulement si le dommage dépasse le seuil de gravité.

I.1.4. La vaccination et les libertés individuelles

La question de l'obligation vaccinale et des libertés individuelles est entouré par le droit, cette question est celle de l'autorité publique imposant une vaccination à des fins de santé collective ou santé publique, et qui, de ce fait, empiète sur la liberté de l'individu.

Pour répondre à cette problématique, nous devons revenir sur la nature des textes qui supportent ces deux dogmes, car c'est sur le respect de la hiérarchie des règles de droit, que se construit tout jugement.

La confrontation des textes nous révèle l'absence de hiérarchie entre la liberté individuelle et la protection de la santé, l'une et l'autre étant au niveau le plus élevé, celui de la constitution.

Pour la liberté individuelle, cela résulte de l'article 4 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789.

Pour la protection de la santé publique, l'alinéa 11 du préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 proclame que « *La Nation garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé, la sécurité matérielle, le repos et les loisirs* ».

Dans sa décision du 29 juillet 1994 (22), le Conseil constitutionnel a affirmé que la protection de la santé devait être conciliée avec la sauvegarde de la dignité de la personne humaine et avec la liberté individuelle.

Cette conciliation réalisée par le juge, doit se baser sur deux principes fondateurs:

Le premier est un principe de nécessité (23) : la mesure restrictive de liberté envisagée doit être nécessaire à la protection de la santé.

Le deuxième principe, pas moins important, et découlant du premier, est celui de la proportionnalité : *« toute mesure restreignant un droit fondamental ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché »* (24). Ainsi, *« pour être légale, la mesure restrictive de liberté doit être non seulement nécessaire, mais proportionnée à la menace qui pèse sur la santé publique »* (25).

Dans tous ces cas, le juge vérifie que la mesure qu'il examine répond aux principes de nécessité et de proportionnalité évoqués plus haut.

Pour finir, la cohabitation de ces deux principes impose que le pouvoir politique d'une part, le corps médical de l'autre, déterminent de par leurs jugements et appréciations, le socle technique sur lequel doit reposer l'appréciation des juges, ce socle doit alors être régulièrement adapté à l'évolution de la menace sanitaire, des données épidémiologiques, des connaissances scientifiques...etc., mais aussi de l'évolution des attentes de la population.

I.2. La vaccination en santé du travail

La vaccination en santé du travail est soumise à un ensemble de dispositions juridiques. Nous aborderons dans ce chapitre le cadre juridique instituant l'acte de vaccination (I.2.1.), les responsabilités mises en jeu (I.2.2.) ainsi que les modalités pratiques de réparation en cas d'accidents vaccinaux ayant entraîné un dommage (I.2.2.).

I.2.1. Cadre législatif

Il y a là aussi distinction entre le caractère obligatoire (I.2.1.1.) et recommandée (I.2.1.2.) de la vaccination.

La vaccination en santé du travail est réalisée avec accord explicite du salarié (26), et est à la charge de l'employeur (27), qu'elle soit de nature obligatoire, ou recommandée.

I.2.1.1. Vaccinations obligatoires

La vaccination obligatoire est régie par les dispositions des articles L 3111-4 et R 3112-2 du CSP. Ces vaccinations constituent des conditions d'aptitude aux postes d'emplois déterminés par la législation, afin que la collectivité de travail concernée soit protégée contre un certain nombre d'affections.

Le caractère obligatoire de la vaccination en milieu du travail trouve son fondement dans deux cas de figure :

- Soit en raison de l'appartenance à un établissement de prévention ou de soin, qui figure sur une liste établie préalablement, un arrêté des ministres chargés de la santé et du travail, pris après avis du Haut conseil de la santé publique, détermine les catégories d'établissements et organismes concernés (28).
- Soit lors d'une exposition à un risque biologique

Deux arrêtés majeurs encadrent les vaccinations obligatoires en milieu du travail :

- Arrêté du 15 mars 1991 modifié par l'Arrêté du 29 mars 2005, qui fixe la liste des établissements concernés ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être obligatoirement vacciné : établissements sanitaires, de soins, entreprises de pompes funèbres ou services d'incendie et de secours.
- Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du CSP

Les vaccinations obligatoires sont déterminées suite à une démarche d'analyse des risques, de prévention, ne se substituant pas à une prévention individuelle et collective en première intention (29).

1.21.2. Vaccinations recommandées

Ces vaccinations qui ne sont pas exigées par le CSP, peuvent être préconisées lorsque des mesures spéciales de protection sont nécessaires (30).

La prévention des risques biologiques en milieu du travail fait l'objet d'une section spécifique, codifiée aux articles R. 231-60 et suivants du Code du travail.

L'article R 231-65-1 du Code du travail, dispose que l'évaluation du risque biologique permet d'identifier les salariés pour lesquels des mesures spéciales de protection peuvent être nécessaires.

L'employeur recommande, sur avis et proposition du médecin de travail, de réaliser à sa charge les vaccinations nécessaires (31), afin de protéger les travailleurs sous sa responsabilité

contre les agents pathogènes auxquels ils peuvent être exposés (voyages en pays tropicaux, grippe pour les professions de santé, etc.)

Néanmoins, et à la différence de la vaccination obligatoire, cette vaccination ne peut être imposée et relève du libre choix de l'employé.

I.2.2. Responsabilités mises en jeux

L'employeur doit donner son accord pour la pratique des vaccinations liées à l'exercice de la profession du travailleur, afin d'éviter tout litige ultérieur en cas d'accident post-vaccinal, lequel pourrait être considéré comme un accident du travail.

En effet, dans un arrêt du 2 avril 2003 (1), la Cour de cassation a admis que la maladie consécutive à une vaccination pouvait être prise en charge au titre des accidents du travail, dès lors que cette dernière avait été imposée au salarié par son employeur en raison de son activité professionnelle.

Il existe une distinction, en termes de responsabilité, selon le caractère obligatoire ou non des vaccinations :

- pour toutes les vaccinations obligatoires, c'est l'État qui va engager sa responsabilité vis-à-vis des dommages issus du vaccin selon les dispositions prévues par l'article L.3111-9 du CSP, Il s'agit alors d'une responsabilité dite « sans faute de l'État ». Dans ce cas, un lien de causalité entre le dommage et le préjudice devra être démontré par la victime. La responsabilité du professionnel de santé ne sera mise en cause que pour les problèmes de manipulation (s'il a mal effectué l'injection du vaccin par exemple).
- pour toutes les autres vaccinations dites « de circonstances », (exemple: le tétanos ...) le médecin du travail ou l'infirmier est responsable pour l'ensemble du processus, du début à la fin, c'est-à-dire de l'information préalable du risque encouru par le vaccin, jusqu'au geste même de l'injection.

I.2.3. La réparation des accidents vaccinaux

Un dommage imputable au vaccin lui-même, entraîne la prise en charge de la maladie, contractée à la suite de la vaccination ; la maladie qui est alors reconnue comme accident du travail permet à la victime d'obtenir la gratuité des soins, et éventuellement le bénéfice d'une rente; mais elle ne dispense pas l'État de prendre en charge l'intégralité des dommages imputables aux vaccinations imposées par le Code de santé publique (32).

Ainsi, la victime qui obtient une réparation forfaitaire de son dommage au titre des accidents du travail pourra en outre obtenir de l'État une réparation complémentaire, toutefois l'indemnisation accordée ne peut être supérieure au préjudice subi.

La prise en charge au titre des accidents du travail de la maladie contractée à l'issue d'une vaccination, a été élargie aux vaccinations non obligatoires, mais ayant seulement fait l'objet d'une recommandation de la part du médecin du travail (33). Il a été ainsi jugé dans ce cas que la vaccination constituait un « *acte médical imposé par l'emploi* », car elle avait été préconisée par le médecin du travail et peu importait que le salarié ait été vacciné par un médecin de ville.

Quel que soit le prescripteur, le médecin du travail demeure le responsable technique du service médical en termes de sécurité. Il doit dès lors assumer la responsabilité de ses actes professionnels, dont, notamment, les accidents liés aux vaccinations. C'est pourquoi, le médecin « vaccinateur » doit signaler et être couvert par son assurance en responsabilité civile professionnelle souscrite obligatoirement.

Il en est de même de l'infirmier en santé du travail, engagé et rémunéré par l'employeur, qui est en principe civilement responsable des fautes professionnelles d'ordre médical dommageables qu'occasionnerait éventuellement le personnel infirmier du travail (34). Il s'agit, en effet, de la responsabilité civile du commettant du fait de son préposé (35).

La responsabilité du producteur de vaccin, qu'elle soit avec ou sans faute ne connaît pas de régime particulier quand un dommage survient après une vaccination en santé travail.

II. Elaboration de la politique de vaccination et organismes associés

L'élaboration de la politique de vaccination française sous l'égide du ministère de la santé, repose sur l'expertise d'un ensemble de comités. Nous commencerons notre étude de ce chapitre par une revue de l'élaboration de la politique vaccinale en France (II.1.), nous traiterons par la suite des différentes prérogatives de organismes en charge de l'élaboration de cette politique vaccinale : Haut Conseil de Santé Publique (II.2.) et Comité Technique de Vaccination (II.3.).

II.1. Elaboration de la politique de vaccination

Aux termes de la loi du La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (36) :

« *La politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la Santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier vaccinal après avis du Haut Conseil de la santé publique* ».

Les recommandations vaccinales relèvent donc de la responsabilité du politique, lequel s'appuie sur une structure d'expertise : le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

II.2. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)

Créé par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 (37), le Haut Conseil de la santé publique est une instance d'expertise qui reprend, en les élargissant, les missions du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et celles du Haut Comité de la santé publique, siégeant respectivement depuis 1848 et 1991 (38) .

Ce conseil a pour principales missions de (39) :

- Contribuer à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique, évaluer la réalisation des objectifs nationaux de santé publique et contribuer au suivi annuel ;
- Fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire ;
- Fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique.

Il peut être consulté par les ministres intéressés, par les présidents des commissions compétentes du Parlement et par le président de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé sur toute question relative à la prévention, à la sécurité sanitaire ou à la performance du système de santé.

Le Haut Conseil de la santé publique est, selon les dispositions de l'arrêté du 1^{er} février 2011 (40), organisé en six commissions spécialisées:

- Maladies transmissibles ;
- Maladies chroniques ;
- Risques liés à l'environnement ;
- Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques ;
- Prévention, éducation et promotion de la santé ;
- Evaluation, stratégie et prospective.

L'aide à l'élaboration de la loi quinquennale de santé publique est un travail essentiel du Haut Conseil de la santé publique. En effet, le Gouvernement précise, dans un rapport annexé au projet de loi, les objectifs de sa politique et les principaux plans d'action à mettre en œuvre. Le Haut Conseil produit à cette fin, un rapport d'analyse des problèmes de santé de la population et des facteurs susceptibles de l'influencer.

II.3. Le Comité technique des Vaccinations (CTV)

L'expertise en matière de vaccination est confiée à un comité technique permanent du HCSP, le Comité technique des vaccinations (CTV), rattaché à la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP.

Les missions du CTV, fixées par l'arrêté du 18 septembre 2007 (41), sont :

- d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, et d'études bénéfiques/risques individuels et collectifs et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;
- de proposer des adaptations en matière de recommandation et d'obligation vaccinale pour la mise à jour du calendrier vaccinal.

L'analyse de la composition et des prérogatives du CTV, révèlent la nature pluridisciplinaire et indépendante du comité, son expertise est quant à elle renforcée par la présence, en son sein, de représentants de différents organismes et agences de santé publique, rattachées au ministère de la santé.

Nous aborderons dans cette partie la composition du comité (II.3.1.), l'expertise et les avis du CTV (II.3.2.), nous finirons par traiter ses saisines (II.3.3.).

II.3.1. Composition du comité

Le CTV comporte 20 membres qualifiés représentant les diverses spécialités médicales impliquées dans la vaccination, dotés d'une voix délibérative (42) et nommés par le ministre chargé de la Santé pour un mandat de trois ans, renouvelable. Ils élisent en leur sein un président.

La composition du CTV, fixée par le même arrêté du 18 septembre 2007, est censée garantir une expertise pluridisciplinaire et indépendante.

Le CTV est complété par des membres de droit, sans voix délibérative, à savoir le directeur général ou représentant de la Santé, de la Sécurité sociale, et des principales agences

rattachées au ministère de la Santé (InVS, Afssaps, INPES, Drees), ainsi que diverses institutions, tel que le Conseil national de l'Ordre des médecins.

Chaque membre du comité est astreint à une déclaration de ses conflits d'intérêts par une fiche rendue publique sur le site du HCSP (43). Le CTV a adopté une charte des conflits d'intérêts assortie d'une grille d'analyse. La situation de chacun des membres est analysée en amont de chaque réunion plénière en fonction des sujets soumis au vote. Chaque membre doit exposer ses conflits d'intérêts par rapport aux sujets à l'ordre du jour au début de chaque séance. Les experts présentant un conflit d'intérêts jugé majeur ne peuvent participer aux débats ni au vote relatif au vaccin en question ou un vaccin concurrent

II.3.2. L'expertise et les avis du CTV

L'avis du CTV est transmis à la validation par la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP. L'avis validé est dès lors transmis au ministre chargé de la Santé. Il est publié, dans un délai de 1 mois sur le site du HCSP. Il sera ensuite publié dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), en annexe du numéro annuel consacré au nouveau calendrier vaccinal.

L'élaboration des avis tient compte :

- des avancées technologiques en cas de nouveau vaccin ;
- de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France et dans les pays étrangers ;
- des recommandations internationales (OMS notamment) ;
- de l'évaluation du rapport bénéfices-risques des vaccinations à partir des études de pharmaco-épidémiologie et modélisation, et éventuellement des études médico-économiques ;
- de l'organisation du système de soins et de prévention.

Les avis du CTV portent sur le positionnement d'un nouveau vaccin dans le schéma vaccinal français :

- recommandation ou non du vaccin, voire obligation
- généralisation ou ciblage sur des populations à risque
- âge de la vaccination, nombre de doses, périodicité éventuelle des rappels
- suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination.

Cet avis peut comporter une demande de vigilance renforcée en cas d'alerte ou de doute sur un effet secondaire potentiel.

II.3.3. Saisines du CTV

Bien qu'il existe plusieurs autres sources, la Direction générale de la santé est à l'origine de la plupart des saisines du CTV.

Le laboratoire qui a obtenu une AMM ou une variation d'AMM pour un de ses vaccins peut déposer un dossier auprès du CTV en vue de l'obtention de recommandations, ou d'une modification de recommandation, pour le vaccin en question. Par ailleurs, la procédure de réponse par le CTV fait l'objet d'un texte concerté avec les diverses parties prenantes.

Dans la plupart des cas, le dépôt d'un dossier par la firme va entraîner la constitution d'un groupe de travail *ad hoc*.

Une auto-saisine du CTV peut avoir lieu, elle doit pour cela être validée par le Collège du HCSP (exemple : le CTV s'est autosaisi pour émettre des recommandations sur la vaccination des immunodéprimés ainsi que sur le thème de la simplification du calendrier vaccinal).

Suite à une saisine, un groupe de travail est constitué. Le président de ce groupe recevra une lettre de mission définissant le domaine de l'expertise, proposera éventuellement une méthodologie de travail et précisera les délais de remise du rapport et du projet de recommandation.

L'avis du HCSP suite à une saisine de l'industrie doit être remis trois mois après l'avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP de l'Agence européenne du médicament), soit en moyenne un mois après l'octroi de l'AMM.

Ce groupe bénéficie de l'appui systématique des agences : Afssaps (sécurité des vaccins), INPES (politique de communication) et InVS (épidémiologie).

Les expertises actuelles comportent volontiers des études de pharmaco-épidémiologie, une modélisation de l'impact des différentes stratégies vaccinales et une étude médico-économique relevant de la mission de l'InVS.

Le rapport et le projet d'avis du groupe de travail sont proposés au CTV qui, après délibération, va élaborer le texte soumis au vote des membres qualifiés (43).

DEUXIEME PARTIE : De l'obligation vaccinale à la recommandation, cas du BCG

Le 17 juillet 2007, la France a connu une évolution du régime de vaccination de la tuberculose. En effet, l'obligation vaccinale concernait, sans distinction, toutes les catégories (grand public et professionnels de santé). Cette évolution réglementaire importante a été réalisée, après étude minutieuse du bénéfice/ risque de la vaccination et de l'impact possible d'une suspension de l'obligation vaccinale sur l'incidence de cette pathologie hautement contagieuse, dans la population générale.

L'un des principaux faits marquants de cette évolution, a été l'instauration d'un régime de forte recommandation adressée à une partie de la population jugée comme étant à fort risque de transmission du bacille. L'analyse épidémiologique de certains groupes, celui des migrants notamment, est à l'origine de ce ciblage populationnel qui, d'une part, donne à cet acte de vaccination plus de précision en termes de préservation de la santé publique et, d'autre part, pose la question éthique d'une vaccination ciblant des populations fragiles d'un point de vue social.

I. Généralités

En 1882, l'allemand Robert Koch¹, un des fondateurs de la bactériologie, découvre le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, responsable d'une maladie infectieuse hautement contagieuse (44) : la tuberculose.

En 1886, un premier vaccin, utilisant le bacille atténué selon le procédé de Pasteur, est expérimenté par l'équipe de Vittorio Cavagnis (45), dans le traitement de la tuberculose, sans donner de résultats satisfaisants.

D'autres tentatives de développer un vaccin contre la tuberculose se sont ensuite succédées (utilisation de la tuberculine par Robert Koch (46), et la tuberculase par Emil Behring (47), ect) toujours sans la réussite escomptée.

Ce n'est qu'en 1921, que deux scientifiques français, Albert Calmette² et Camille Guérin, arrivèrent à développer le premier vaccin efficace contre la tuberculose, en particulier celle causée par le *Mycobacterium bovis* (48),

¹ Robert Koch (1843 – 1910) Prix Nobel de Médecine en 1905

² Albert Calmette (1863-1933) Directeur de l'Institut Pasteur de Lille de 1899 à 1919

En 1943, Selman A. Waksman, un microbiologiste américain travaillant au *Agricultural Department de la Rutgers University*, New Jersey, découvre le premier antibiotique antituberculeux, découverte qui le mènera vers le Prix Nobel de médecine en 1952.

Un demi-siècle plus tard, la tuberculose continue d'être l'une des pathologies infectieuses causant le plus de décès au monde (49).

La tuberculose est une maladie qui a touché en 2009 plus de 9 millions de personnes à travers le monde, dont 400 000 cas chaque année en Europe et 5 millions en Asie (50), et qui a entraîné le décès de plus d'un million d'entre elles (51). Dans ce contexte, la tuberculose fait partie des trois agents infectieux causant le plus de mortalité dans le monde, avec la malaria et le HIV (52).

Nous aborderons dans ces généralités le mode transmission et l'épidémiologie de la maladie (I.1.1.), la physiopathologie (I.1.2.), et les traitements disponibles (I.1.3.).

I.1. Mode de transmission et épidémiologie

Nous analyserons dans cette partie, le mode de transmission du bacille (I.1.1.) et l'épidémiologie associée à la tuberculose (I.1.2.)

I.1.1. Mode de transmission

Seules les formes respiratoires (pulmonaire, bronchique, laryngé) sont contagieuses : le bacille de Koch se transmet par voie aérienne, par l'intermédiaire des sécrétions émises par une personne atteinte de tuberculose contagieuse (cf. & 1.3.), notamment en toussant, crachant ou en éternuant. Les formes extra-respiratoires ne sont pas contagieuses.

Les bacilles tuberculeux (ou bacilles de Koch ou BK) sont transmis par des résidus de condensation en suspension dans l'air, provenant des sécrétions respiratoires du malade (53).

La tuberculose est moins contagieuse que des maladies comme la grippe : la transmission nécessite habituellement des contacts prolongés en milieu confiné, par exemple vivre dans le même logement que la personne contagieuse, et dépend du degré de contagiosité ainsi que de la durée de contact avec celle-ci (54).

I.1.2. Épidémiologie

Nous étudierons l'épidémiologie de la tuberculose dans le monde, et de façon plus détaillée en France. Comme nous le verrons par la suite, l'analyse des données épidémiologiques a grandement influencé l'évolution de la réglementation de la vaccination de la tuberculose.

Nous traiterons de l'analyse de l'épidémiologie dans le monde (I.1.2.1.), nous nous concentrerons par la suite sur la France (I.1.2.2.)

I.1.2.1. Dans le monde (55)

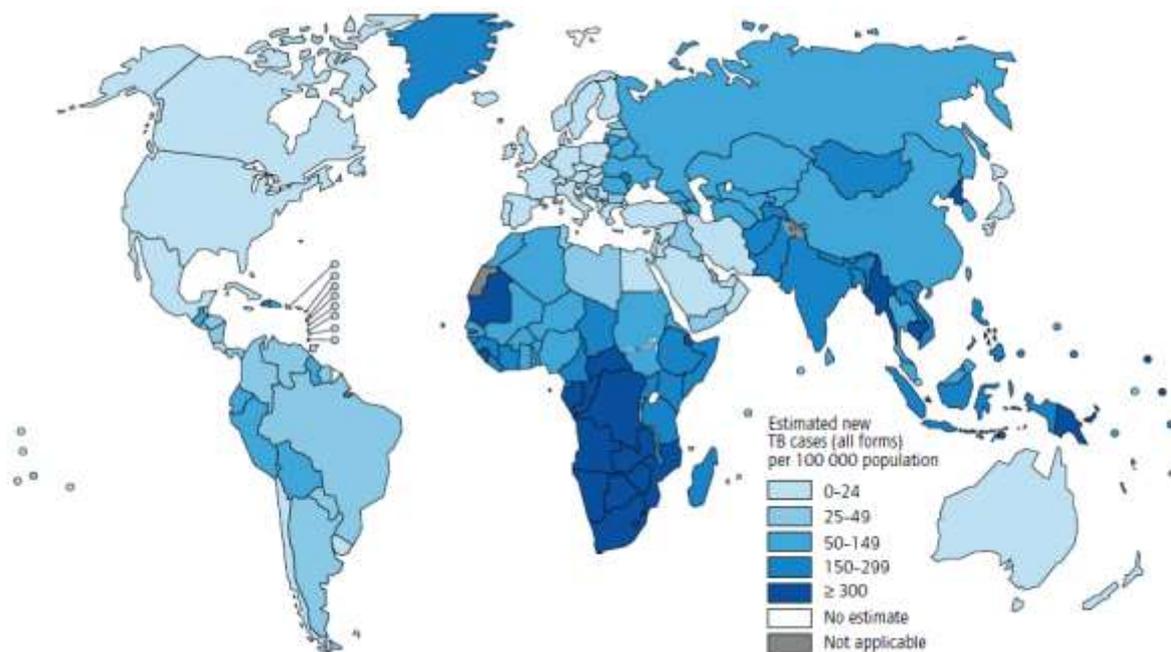


Figure 1 : Estimation de l'incidence de la tuberculose en 2011 (56)

L'estimation que donne l'OMS en 2011 sur le nombre de cas de tuberculose dans le monde (Figure 1), est de 12,0 millions de cas, soit l'équivalent de 178 cas pour 100 000 habitants.

Le nombre de nouveaux cas survenant chaque année continue d'augmenter au niveau mondial dans les régions de l'Afrique, de la Méditerranée orientale et d'Asie du Sud-Est. Même si tous les pays sont touchés, ces nouveaux cas apparaissent principalement en Afrique (30 %) et en Asie (55 %), l'Inde et la Chine comptant à elles seules 35 % de l'ensemble des cas.

L'estimation de la mortalité imputée à la tuberculose (patients HIV négatif), a été en 2010, de 1,1 million de morts, soit un ratio de 15 décès pour 100 000 habitants. A cela s'ajoute le chiffre de 350 000 morts, imputé à la tuberculose, chez des patients HIV positif.

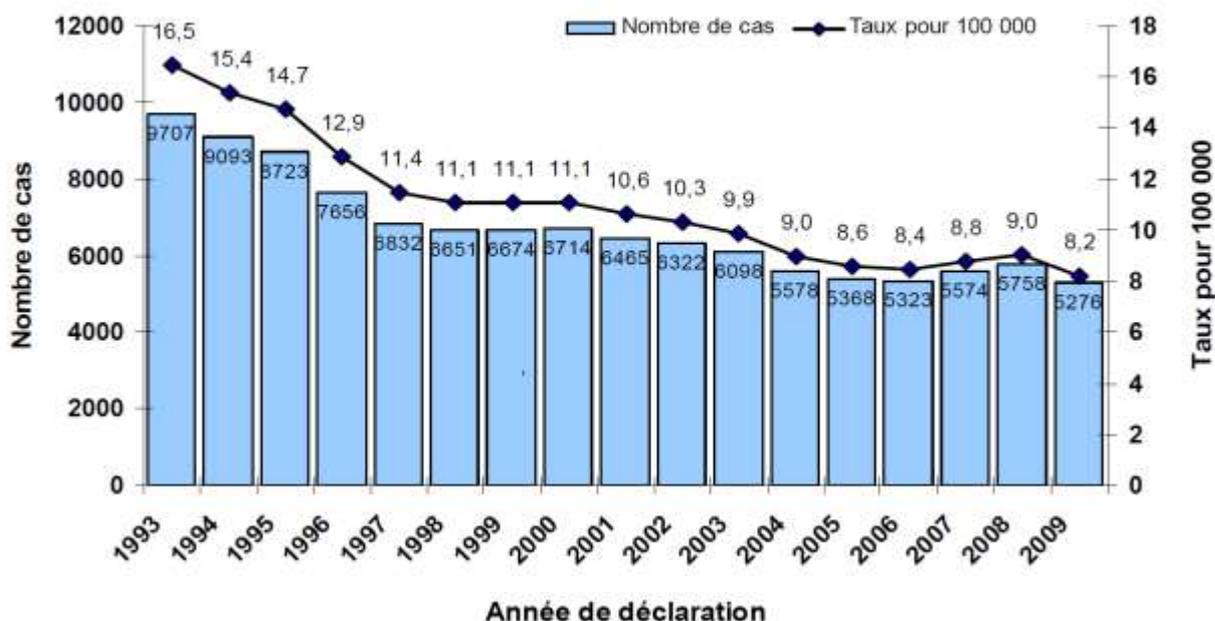
I.1.2.2. En France

Nous aborderons notre étude de l'épidémiologie de la tuberculose en France, à la lumière de l'évolution de la réglementation. La réglementation marque un tournant décisif en 2007, année de la suppression de l'obligation vaccinale, et du passage au régime recommandé.

Nous avons choisi d'étudier deux catégories spécifiques, à savoir, les étrangers en France et les professionnels de santé français.

Nous étudierons pour cela les données recueillies par l'InVS (57) à partir des cas déclarés.

Nombre de cas de tuberculose maladie et taux de déclaration, France entière, 1993-2009



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

Figure 2 : Nombre de cas de Tuberculose, taux de déclaration, France entière, 1993-2009

Comme nous pouvons le voir dans le diagramme présenté ci-dessus (Figure 2), la France connaît une hausse des cas de tuberculoses depuis 2006. Même si la hausse annuelle est plus modérée en 2008 qu'en 2007 (respectivement +2,7% et +4,0%), cette hausse fait suite à une baisse régulière du nombre de cas déclarés depuis plusieurs décennies (hormis les années 1992-1993) et mérite, à ce titre, une attention particulière.

En 2009, 5 276 cas de tuberculose ont été déclarés, soit 8,2 cas pour 10^5 habitants. Le nombre de cas de tuberculose a diminué en France de 8,4% entre 2008 et 2009. L'Île-de-France ($15,8/10^5$) et la Guyane ($23,9/10^5$) restent en 2009 les régions avec les plus forts taux de déclaration. Les taux de déclaration dans toutes les autres régions sont inférieurs à 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

Pour expliquer cette augmentation de la déclaration des cas de tuberculose, l'InVS émet deux hypothèses :

- Une réelle augmentation du nombre de cas survenus et/ou une amélioration de la

détection et de la déclaration des cas peuvent avoir contribué à cette hausse.

- L'article L. 3112-2 (58) qui fait suite à la politique de recentralisation des activités de lutte antituberculeuse (les lois de décentralisation de 1983 avaient confié la mise en œuvre de la politique de lutte contre la tuberculose aux conseils généraux), aurait permis la mise en place de nouveaux centres de lutte antituberculeuse (CLAT) dans environ la moitié des départements français. La mise en place de ces centres en 2005-2006 a pu momentanément limiter certaines activités, entraînant une sous-déclaration des cas à cette période.

Par la suite, la réorganisation des activités de lutte antituberculeuse, la modification de la politique vaccinale BCG et la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose en 2007 (voir II.2.4.), ont très certainement eu un impact sur la sensibilisation des déclarants. Les Ddass des départements ayant eu une augmentation du nombre de cas entre 2007 et 2008 ont indiqué que ces augmentations étaient plutôt liées à un renforcement des activités de CLAT et de surveillance épidémiologique.

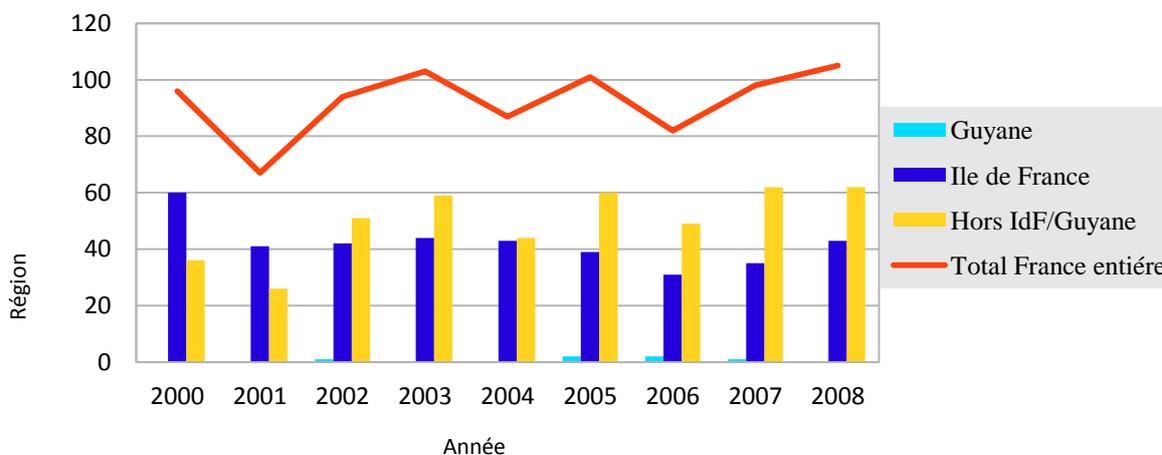


Figure 3 : Cas de tuberculose chez les enfants <3ans

La figure ci-dessous (réalisée à partir de données InVS (59) nous renseigne sur l'évolution des cas de tuberculose chez les enfants de moins de trois ans. La suspension de l'obligation de vaccination a été accompagnée de la mise en place d'un programme national de lutte contre la tuberculose, dont l'un des objectifs était notamment de prévenir la survenue de cas de tuberculose parmi les enfants exposés non vaccinés, en améliorant la détection et la prise en charge précoce des cas contagieux (60).

Le nombre de cas de tuberculose déclarés en France en 2008 est similaire à celui que l'on observait au cours de la période 2000-2005, lorsque la couverture vaccinale par le BCG était supérieure à 95%. Cette stabilité globale résulte de la diminution du nombre de cas chez ces enfants en Île-de-France et de la hausse hors Île-de-France, où l'on note une augmentation de la part des cas non vaccinés par le BCG. Le nombre de formes graves (méningite et miliaire tuberculeuses) reste faible dans cette tranche d'âge et n'augmente pas au cours des dernières années (voir figure 4 ci-dessous).

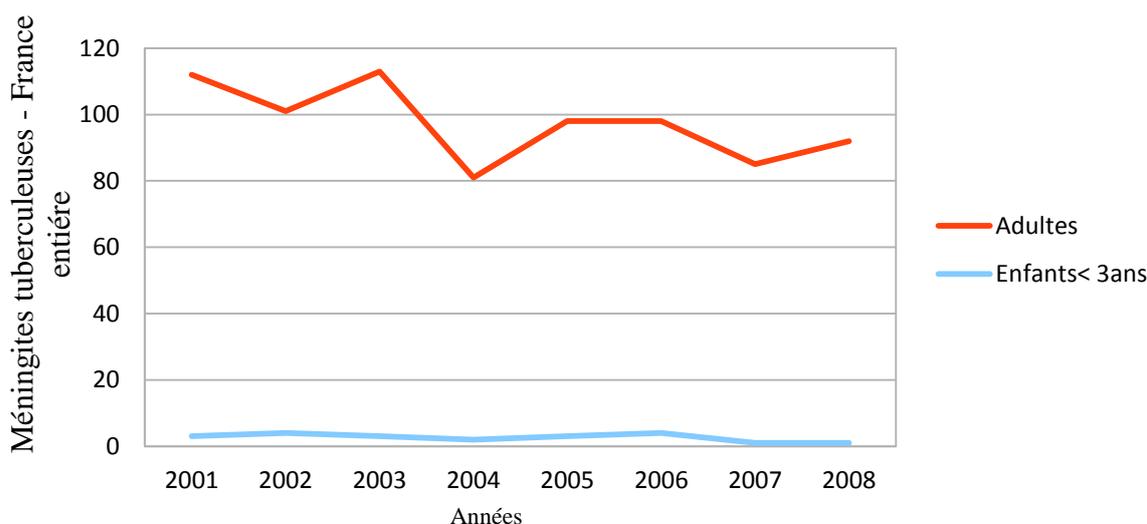


Figure 4 : Nombre de formes graves

Ces éléments sont rassurants et ne témoignent pas à ce jour d'un impact des nouvelles modalités de vaccination par le BCG au-delà de ce qui était attendu. Cette tendance à l'équilibre est vérifiée par les chiffres de l'InVS, pour l'année 2009 (61).

Les estimations de couverture vaccinale pourront être revues lorsque les données des certificats de santé seront disponibles, mais les dernières études publiées font état d'une baisse de la couverture vaccinale (CV) des enfants à risque depuis 2006, notamment en dehors de l'Île-de-France où elle ne dépasse pas 65% chez les moins de 2 ans (62, 63).

Si la part des cas survenant chez les enfants en âge d'être touchés par les modifications des modalités vaccinales, devait continuer d'augmenter par rapport à ce qui était observé au cours de la période 2000-2005 (figure 3), cela pourrait être lié en partie à la baisse de la couverture vaccinale parmi les enfants à risque, notamment hors Île-de-France, et à la non vaccination des enfants à faible risque. Il est aussi possible que l'augmentation de la proportion de cas de moins de 4 ans résulte de la réalisation plus systématique des enquêtes autour d'un cas et

d'une meilleure détection/déclaration des cas chez les enfants suite au lancement du programme national de lutte contre la tuberculose et aux débats ayant entouré la décision de suspension de l'obligation de vaccination .

Cas des étrangers en France (64) :

L'évolution de l'incidence de la tuberculose dans la population contrôlée par l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII), est ces dernières années (figure 5) en nette augmentation :

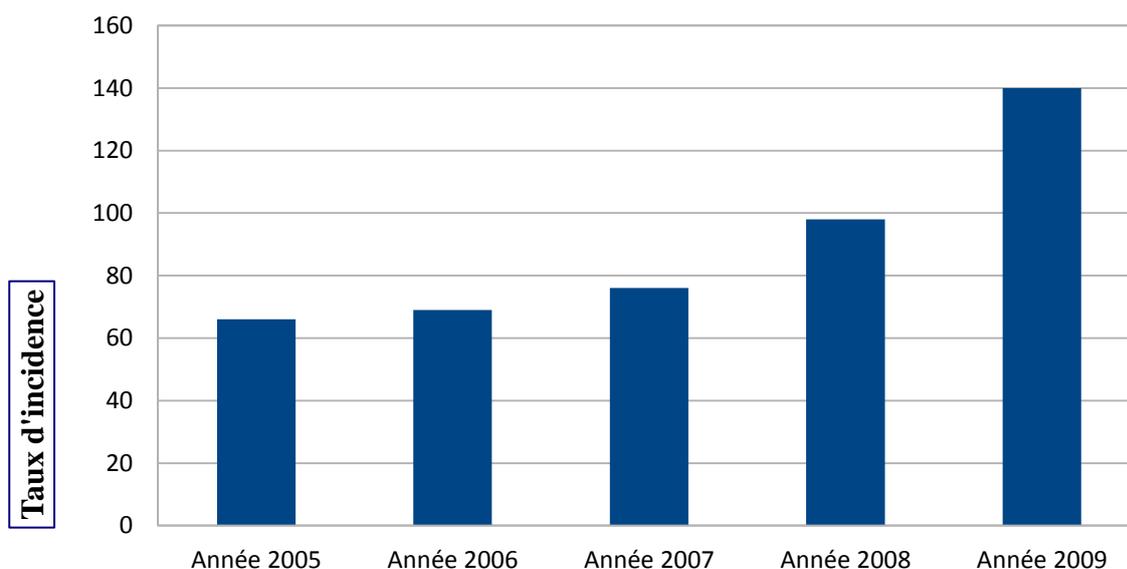


Figure 5 : Taux d'incidence de la tuberculose dans la population contrôlée par l'Office Français de l'Immigration et de l'Intégration (OFII)

Le nombre de tuberculose dépisté à l'OFII a augmenté de 87,5% entre 2005 et 2009, pour une population OFII en visite médicale quasiment constante jusqu'en 2006, puis en baisse de 10% depuis 2007.

Les données de l'OFII, qui portent sur des primo-arrivants demandant un visa de 3 mois au moins, font état d'une évolution assez nette entre 2008 et 2009. En 2008, l'OFII a réalisé 198 412 visites, dont 961 ont été dépistés positifs, et identifié 194 tuberculoses évolutives. Ces chiffres ont fait estimer l'incidence à 97,8 pour 100 000 et la prévalence à 484 pour 100 000. En 2009, avec moins de visites (182 075), 1 081 dépistages ont été positifs et 225 tuberculoses évolutives ont été identifiées : soit une incidence de 140 pour 100 000 (+ 43 %) et une prévalence de 594 pour 100 000 (+23 %).

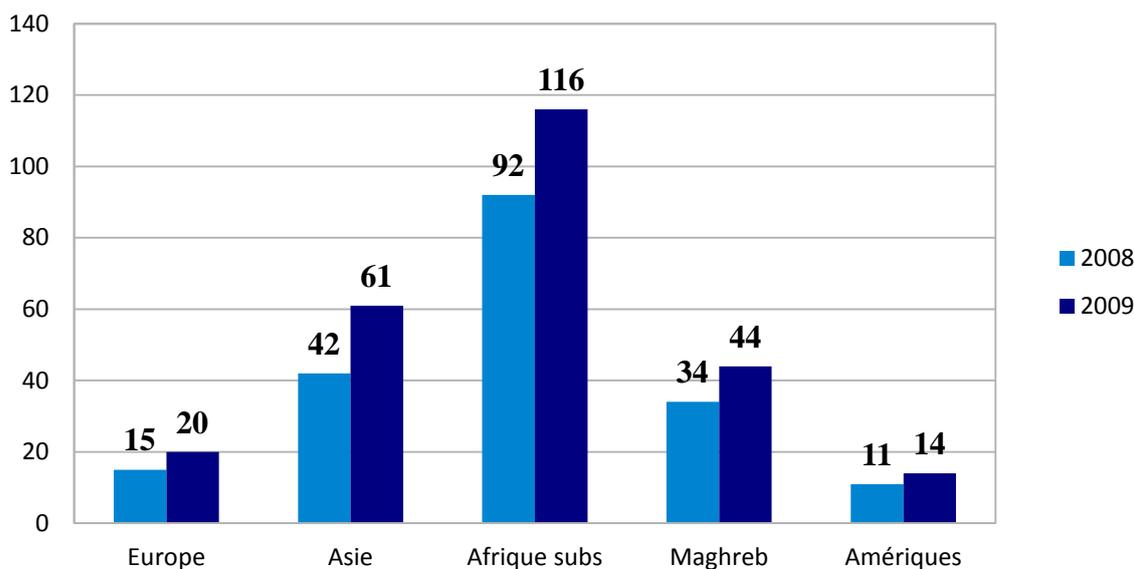


Figure 6 : Nombre de cas de tuberculose-maladie par zone (année 2008-2009)

Comme nous pouvons le voir sur les digrammes ci-dessus, les cas de TM chez les personnes originaires d'Afrique Subsaharienne, représentent 45,5% % du total des cas. L'office note aussi que l'augmentation du dépistage de la tuberculose, très nette en zone Asie (+ 45,2%), est accompagnée d'un nombre quasiment stable de personnes venant de cette zone (seulement 4% de personnes en plus venant de cette zone en 2009).

En 2009, la proportion de formes multi-résistantes était de 3,2% parmi les cas nés à l'étranger, contre 0,8% parmi ceux nés en France (65).

La conclusion de ce rapport est sans équivoque, le taux d'incidence de la tuberculose dans la population étrangère contrôlée, est 15 fois supérieur au taux d'incidence en France.

Nous verrons par la suite l'impact de cette analyse sur l'évolution du régime obligatoire de la vaccination, vers un régime de vaccination recommandée ciblée sur les populations à haut risque d'infection.

Cas des professionnels de santé

Une incidence élevée de tuberculose persiste dans certains services de soins accueillant de nombreux patients tuberculeux, dont certains présentent des formes mufti-résistantes (66).

Les études menées pour évaluer le risque de contracter l'infection par les professionnels de santé, vont dans le sens d'une augmentation du risque deux fois supérieur par rapport à la population générale (67). Le facteur de risque professionnel évoqué est principalement la fréquence élevée des contacts avec des patients tuberculeux (68).

L'exposition des personnels encadrant des migrants dans certains lieux de vie (foyer, établissements pénitentiaires,...) augmente quant à elle, le risque de transmission de la tuberculose (69).

I.2. Physiopathologie

L'infection par le BK commence par une transmission aérienne, qui n'aboutit que dans 10 % des cas à la manifestation cliniques (tuberculose-maladie) (70).

C'est la primo-infection simple qui se traduit par le développement de l'hypersensibilité tuberculique et de l'immunité de surinfection. La maladie tuberculeuse est habituellement provoquée par la multiplication des bacilles de la primo-infection, soit immédiatement, soit après un temps de latence, les bacilles ayant survécu dans les lésions primaires.

Deux types de localisation peuvent s'observer. Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes (90 % des cas environ) et les plus dangereuses épidémiologiquement car ce sont elles (notamment les cavernes) qui permettent la transmission du bacille. Les localisations extra-pulmonaires sont généralement pauvres en bacilles mais invalidantes (ostéo-arthrite) ou gravissimes (méningite).

La tuberculose présente plusieurs formes, selon la localisation des Bacilles. Ces formes peuvent être séparées en en deux catégories, selon le foyer: les tuberculoses pulmonaires (90 % des cas environ), et les tuberculoses à localisations extra pulmonaires (plèvre, ganglions lymphatiques, abdomen, appareil uro-génital, peau, articulations, os, méninges) (71).

Le foyer pulmonaire est considéré comme le foyer primaire, il peut alors s'ensuivre une dissémination extrapulmonaire vers des foyers dits secondaires.

Chez les sujets infectés par le virus du SIDA (VIH), l'infection par le BK mène très fréquemment à la tuberculose qui est souvent généralisée et se traduit dans près de 50 % des cas par des localisations multiples, pulmonaires et extrapulmonaires.

I.3. Les traitements disponibles

La prise en charge thérapeutique dans la tuberculose, pose aussi la question de l'information obligatoire du patient lorsqu'il est atteint de tuberculose. En effet, les dispositions de l'article L. 1111-2 du CSP, introduite par la Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, prévoient que : « *La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission.* ». Une obligation d'informer le patient de sa pathologie, et des risques de transmission à des tiers, est faite avant l'instauration même du traitement.

Nous aborderons de façon distincte, les traitements médicamenteux mis en place dans le cadre du traitement de la pathologie (I.3.1.), et les vaccins autorisés en France (I.3.2.).

I.3.1. Liste des médicaments et produits autorisés

Selon la Haute Autorité de Santé (72), les classes thérapeutiques concernées sont les suivantes :

Traitements antituberculeux	Situations particulières
Traitements standard : - éthambutol - isoniazide - pyrazinamide - rifampicine	Schéma thérapeutique standard Si cas particuliers et résistances : recours à équipes spécialisées
Autres traitements	
Corticothérapie	Discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique chez l'enfant
Vitamine B6	Prévention systématique de la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH)
Compléments alimentaires	En cas de dénutrition

Dans le cas d'apparition de formes multi-résistantes ou particulières de la maladie, un traitement de deuxième ligne, prescrit uniquement par des médecins spécialistes est instauré. Certains de ces médicaments utilisés sont obtenus dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La liste des médicaments utilisables en deuxième ligne est la suivante :

- Streptomycine, Éthionamide, Protionamide (AMM)
- Amikacine, Levofloxacin, Linézolide, Moxifloxacin (hors AMM)
- Capréomycine, Cyclosérine, Acide para-amino-salicylique, Thioacétazone (ATU).

Dans le cadre des mesures favorisant l'observance du traitement, un signalement aux centres de lutte antituberculeuse (CLAT), des patients non observant ou suspectés de mauvaise observance, est effectué systématiquement.

I.3.2. Les Vaccins

Le BCG SSI (Statens Serum Institut) est le seul vaccin, en France, à avoir une AMM dans l'indication de l'immunisation active contre la tuberculose, AMM qui date de juin 2004. Ce produit était destiné à remplacer le vaccin BCG Pasteur intradermique alors commercialisé.

Les données d'efficacité de ce vaccin (73) montrent que la réaction du BCG SSI en termes d'hypersensibilité retardée à la tuberculine a été comparable à celle du vaccin de référence OMS.

La vaccination par le vaccin BCG SSI induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire qui confère un niveau de protection variable contre l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*.

L'efficacité protectrice du Vaccin BCG SSI a été évaluée au cours de 3 études prospectives, randomisées et contrôlées, une au Royaume Uni, une en Inde et une en Suède.

Les résultats de ces 3 études, en termes d'efficacité protectrice, varient entre 77 et 83 %, selon la nature des groupes ciblés dans l'étude, et la période sur laquelle l'étude a été menée.

Le schéma vaccinal (74) est le suivant, s'agissant des enfants à risque élevé de tuberculose :

- de la naissance à l'âge de 2 mois révolus : 0,05 ml de BCG par voie intradermique sans IDR préalable ;
- entre 3 et 11 mois révolus : 0,05 ml de BCG par voie intradermique après IDR négative ; à partir de l'âge de 12 mois : 0,1 ml de BCG après IDR négative.

Nous étudierons dans les prochains chapitres, l'évolution des populations cibles au grès de l'évolution réglementaire de l'obligation vaccinale, et détermineront ainsi, les groupes ciblés par le schéma vaccinal, en vigueur à l'heure actuelle.

De même, nous aborderons ultérieurement l'étude des effets indésirables du vaccin, ces effets rentrant dans l'argumentaire en faveur d'une évolution de la réglementation.

II. Passage d'un régime obligatoire à la recommandation et conséquences

L'analyse rétrospective du passage d'un régime de vaccination obligatoire à un régime de vaccination recommandée, nous impose d'étudier les dispositions réglementaires et les facteurs les influençant, de façon chronologique. Nous commencerons, de ce fait, par une revue du régime de vaccination obligatoire (II.1.), nous étudierons par la suite les différents travaux à l'origine de la décision de santé publique de changement de régime (II.2.), nous finirons par l'analyse du nouveau régime réglementaire (II.3.).

II.1 Le régime obligatoire

L'obligation vaccinale en France est introduite par trois circulaires datant de 1947 qui créent une obligation vaccinale pour certains groupes, à savoir: les élèves infirmiers et les assistantes sociales, les étudiants en médecine et en biologie, ainsi que pour les pupilles de l'état (75).

L'obligation n'interviendra qu'en 1950, après adoption de la loi du 5 janvier 1950 (76) par l'assemblée nationale, presque à l'unanimité³. On verra par la suite un renforcement des mesures de contrôle scolaire, intervenant par décret, le 28 février 1952 (77), et portant sur l'organisation du service des vaccinations. En plus du contrôle sévère mis en place par ce décret, il est posé comme préalable à toute admission d'enfants dans un établissement scolaire ou sanitaire, la présentation de justificatifs attestant des vaccinations obligatoires. A défaut, sera instaurée une vaccination complète dans les trois mois qui suivent l'admission de l'enfant (78). Les raisons souvent reportées, pour expliquer ce durcissement progressif de la réglementation de la vaccination antituberculeuse, sont à chercher dans la situation épidémiologique française post seconde guerre. En effet, l'index tuberculique était en France, encore à cette époque, voisin des 15% (79). Ainsi, certains scientifiques reportaient à l'époque : « *Chaque enfant qui naît a une chance sur sept de devenir tuberculeux et une chance sur quinze de mourir de tuberculose !* » (80).

II.2 Évaluation de la sortie du régime obligatoire

Nous aborderons dans ce chapitre, les différents points analysés par les organismes officiels et soumis au jugement de l'autorité publique. D'une façon globale, les paramètres choisis tendent à évaluer le rapport bénéfice/risque d'un passage au régime de vaccination recommandée, particulièrement chez les populations fragiles telles que les enfants.

Nous aborderons les effets indésirables de la vaccination par le BCG (II.2.1.), l'exemple de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée (II.2.2.), les estimations de l'expertise collective Inserm (2004) menées sur la base des travaux de l'Institut de veille sanitaire (II.2.3.), l'élaboration du futur programme national de lutte contre la tuberculose (II.2.4.), le rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants (II.2.5).

II.2.1 Les effets indésirables de la vaccination par le BCG

Les effets indésirables connus sont reportés dans le tableau 1 ci-après (81) :

Des effets indésirables fréquents	Cicatrice au point d'injection
Des effets indésirables peu fréquents (> 1/1000 et < 1%)	Réaction générale : céphalée, fièvre
	Réaction locale : ganglion lymphatique régional > 1 cm, ulcération avec suppuration au site d'injection
Des effets indésirables rares (> 1/1000)	Réaction générale : complication par dissémination du BCG telle qu'une ostéite ou ostéomyélite
	Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques
	Réaction locale : lymphadénite suppurative, abcès

³ 574 voix contre 4, journal le Monde du 1 décembre 1949

	<p>Une réponse excessive au vaccin peut aboutir à une ulcération suppurative.</p> <p>Ce risque peut être augmenté en cas d'injection sous-cutanée ou d'un surdosage.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau 1 : liste résumé des effets indésirables de la vaccination contre le BCG

Depuis l'arrêt de commercialisation du vaccin BCG avec applicateur multipuncture (Monovax®) en décembre 2005, le vaccin est aujourd'hui administré uniquement par voie intradermique (BCG SSI®). Ce changement de pratique a coïncidé avec une augmentation du nombre de réactions indésirables graves, qui a motivé une enquête de pharmacovigilance de la part de l'Afssaps (82).

Les données nationales de pharmacovigilance, rapportées après une vaccination BCG SSI® depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 31 juillet 2006, confirment que la très grande majorité des réactions observées est représentée par des effets indésirables de types loco-régionaux, notamment des abcès. Le mésusage (concernant surtout le dosage et le site d'injection) du BCG SSI® est un facteur important de risque (83).

L'observation plus fréquente d'abcès locaux a conduit l'Afssaps à mettre en œuvre, en avril 2006, un plan national de gestion des risques (PGR) afin de minimiser le risque de survenue de ces manifestations indésirables. Ce plan qui s'est déroulé en trois étapes :

- juin 2006 : application d'étiquettes autocollantes sur le conditionnement pour attirer l'attention sur la dose à injecter, complétée, trois mois après, par un rappel sur le nombre de doses contenues dans un flacon ;
- 18 juillet 2006 : envoi d'une lettre d'information ainsi qu'une brochure descriptive⁴ sur la technique d'injection intradermique aux professionnels de santé, suivi deux jours après, d'un point de pharmacovigilance de l'Afssaps ;
- fin 2007 : le remplacement de l'aiguille intradermique par une aiguille plus courte (26G 0.45x10 mm à biseau court) dans le conditionnement du vaccin.

II.2.2 L'exemple de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée

Au début des années 40, la vaccination en Suède était obligatoire pour tous les nouveaux nés, ainsi que pour les enfants admis dans un établissement solaire, et qui présentaient un test négatif à l'intradermo-réaction à la tuberculine, test effectué à l'âge de 7 et 15 ans (84).

⁴ Les laboratoires Sanofi – Pasteur – MSD ont adressé aux médecins une lettre d'information et édité une brochure : «le vaccin BCG SSI : l'injection intradermique en pratique ».

L'obligation vaccinale néonatale pris fin en 1975 et l'obligation d'effectuer des tests cutanée à la tuberculine a quant à elle était suspendue en 1965 pour les enfants âgés de 7ans, et en 1986 pour ceux âgés de 15 ans (85).

Les arguments de cette évolution de la politique vaccinale suédoise, sont à rechercher dans le bénéfice/risque accordé au vaccin BCG. En effet, une augmentation du nombre d'ostéites induites par dissémination du BCG a été relevée dès 1973 (86), des études rétrospectives ont alors déterminées ce taux, sur période comprise entre 1972 et 1974, de 29 cas pour 100 000 enfants vaccinés (87). D'autres part, le bénéfice d'une vaccination par le BCG a été considéré comme négligeable, ceci étant dû au fait que l'incidence de la tuberculose étant en diminution, le risque d'infection et de développement de la tuberculose-maladie a été considéré comme plus faible que le risque de complications graves, tels que l'ostéite induite par dissémination du BCG (84).

Cette sortie de l'obligation vaccinale néonatale s'accompagna toutefois d'une recommandation de vaccination par le BCG, des enfants considérés comme étant à risque (antécédents familiaux de tuberculose, enfants originaires de continents à haute prévalence de tuberculose, voyage vers ces mêmes continents).

L'arrêt de l'obligation vaccinale suédoise a permis d'estimer *a posteriori* l'effet protecteur du BCG devant les augmentations d'incidence observés. L'expérience suédoise a permis d'estimer cet effet protecteur entre 62 (88) et 85% (89).

D'autres part, on nota une augmentation d'incidence chez les enfants issus de famille venant de pays à forte prévalence de tuberculose, qu'ils soient nés en Suède ou à l'étranger (90).

Trente ans après cette suppression de l'obligation vaccinale, la Suède n'a toujours pas retrouvé l'incidence d'avant 1975.

L'incidence globale de la tuberculose a continué à décroître comme auparavant, mais l'observation d'une augmentation des cas chez les enfants étrangers a imposé le renforcement de la vaccination BCG chez ces derniers à partir de 1980. Dès lors, l'amélioration de la couverture vaccinale est allée de pair avec la diminution de l'incidence de la maladie chez les enfants étrangers.

Le scénario suédois de l'arrêt de l'obligation vaccinale du BCG, a conforté l'autorité publique française dans l'optique d'opérer le même virage réglementaire.

II.2.3 Les estimations de l'expertise collective Inserm (2004) menées sur la base des travaux de l'Institut de veille sanitaire (InVS) (91)

Selon cette estimation, l'arrêt total de la vaccination par le BCG entraînerait une augmentation non négligeable des cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans, de 320 à 800 cas par an, dont au moins 10 à 16 cas de méningites ou miliaires tuberculeuses.

En outre un nombre additionnel annuel de plus de 340 cas d'infections à mycobactéries atypiques serait observé.

La vaccination centrée sur les enfants à risque élevé de tuberculose (risque défini par leur origine ou l'origine de leurs parents d'un pays de forte endémie), par rapport à la vaccination systématique de tous les enfants dans les conditions les plus optimistes de couverture vaccinale par voie intradermique (95 % à l'âge de 6 ans) :

- entraînerait chaque année, parmi les enfants à faible risque, environ 80 à 200 cas supplémentaires de tuberculose selon les hypothèses d'efficacité du BCG, dont 2 à 4 cas de méningites ou miliaries tuberculeuses, ainsi qu'environ 300 cas supplémentaires d'infections à mycobactéries atypiques ;
- permettrait d'éviter chaque année environ 260 cas d'adénites suppurées et une dizaine de cas d'infections généralisées par le BCG ;

Ce modèle permet aux experts de dire (92) qu'une vaccination de 15% des enfants mais associée à une couverture vaccinale de 95% des enfants à risque permettrait :

- de limiter le nombre de tuberculoses additionnel à 80 et d'éviter les $\frac{3}{4}$ des tuberculoses actuellement évitées par la vaccination généralisée du BCG (240 des 320 cas) ;
- de réduire de 85% la fréquence des effets secondaires et notamment d'éviter 10 des 12 cas de formes disséminées qui surviennent chaque année en France.

L'estimation de l'INSERM, principalement focalisée sur les enfants, a permis d'établir un scénario plutôt favorable (expansion limitée de la pathologie associée à une diminution importante des effets indésirables graves) quant à l'arrêt d'une vaccination généralisée, qui serait alors ciblée sur les enfants jugés comme étant à risque.

II.2.4 L'élaboration du futur programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) (93)

Le PNL, lancé le 11 juillet 2007, est l'expression de la recentralisation de la lutte contre la maladie, orientation prise en 2004.

Il vise, d'une part, la consolidation de la diminution de l'incidence de la maladie et, d'autre part, la réduction des disparités. Pour définir son contenu, le ministère de la santé a constitué un comité d'experts, le comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose, qui a retenu les six axes d'intervention suivants :

- assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour les cas de tuberculose-maladie ;
- améliorer le dépistage de la tuberculose ;
- optimiser la stratégie vaccinale par BCG ;

- maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau ;
- améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose ;
- améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

Même si ce plan n'a pas fourni d'indication sur les moyens et les modalités de sa mise en œuvre et que ces données sont déterminantes pour estimer les impacts du plan en termes de compensation d'une levée éventuelle de l'obligation vaccinale du BCG, la mise en place de ce plan a néanmoins fait partie d'un ensemble de mesures visant à évaluer l'évolution de la tuberculose en France. Sa mise en place à un moment clé de l'évolution au régime recommandé peut être interprétée comme une mesure strictement préventive, mais son rayon d'action globale, correspond plus à une volonté d'évaluation de l'efficacité des différentes mesures et actions de lutte contre la tuberculose, et de rationalisation de cette pratique.

II.2.5 Le rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants

À la demande du Directeur général de la Santé (DGS), une commission d'audition publique (94) a été chargée de réaliser une synthèse des arguments disponibles en vue de proposer une modification de l'obligation vaccinale généralisée par le BCG en France. Placée sous la direction du Pr F. Bourdillon, président de la Société Française de Santé Publique, cette commission présidée par le Pr J.-L. San Marco, a auditionné les 13 et 14 novembre 2006, différents experts et instances, avant de se réunir à huis clos et de remettre au DGS un rapport de synthèse et des recommandations.

Cette audition a regroupé nombre d'experts nationaux et différents acteurs de la société civile (Union Nationale des Associations Familiales, Fédération des Parents d'Elèves de l'Enseignement Public...).

La consultation des avis et recommandations de diverses instances publiques, a été menée par cette commission, que ces avis soient de nature réglementaire, comme celui rendu par le CSHP, ou de nature éthique, représentés par deux avis, l'un du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) et l'autre de la Haute autorité de lutte contre les discriminations et pour l'égalité (HALDE).

Une analyse des avantages et inconvénients du maintien de l'obligation et d'une vaccination ciblée, ont mené la commission à émettre une série de recommandations, quand à l'évolution de la réglementation.

Les principales conclusions de la Commission d'audition sont les suivantes:

- la levée de l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants, sauf pour le département de la Guyane ;

- la recommandation systématique de vaccination par le BCG de tous les enfants au 1^{er} mois de vie.

II.3 Le passage au régime recommandé

Nous étudierons dans cette partie le passage du régime de vaccination obligatoire au régime recommandée. Nous analyserons ce passage, en traitant des différents groupes soumis par le passé au régime de vaccination obligatoire : le grand public (II.3.1.), les professionnels de santé (II.3.2.). Nous étudierons dans une dernière partie la conséquence du passage à ce nouveau régime de vaccination (II.3.3.)

II.3.1 Vaccination grand public

Le décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 suspend l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents. Ce décret est accompagné d'une circulaire d'application (95), qui reprend les recommandations émises par le CSHP quand à la suppression de l'obligation vaccinale (96).

La vaccination par le BCG des enfants et des adolescents est dorénavant de l'ordre de la recommandation pour ceux d'entre eux qui sont les plus exposés au risque de tuberculose. Son indication relève d'une évaluation médicale et ne doit pas interférer dans la décision d'inscription en collectivité.

La vaccination BCG est recommandée pour :

- les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, et cela dès la naissance ;
- les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculique préalable ;
- les enfants à risque non vaccinés. Elle peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait été contaminé, la vaccination ne s'appliquant qu'aux personnes ayant une intradermo-réaction à la tuberculine négative.

Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose, les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;

- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Une deuxième circulaire d'application datant du 13 août 2008 (97), reprend toujours le même rapport émis par le CSHP, pour définir les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse (selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays). Les zones concernées sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Amérique Centrale et du Sud ;
- les pays d'Europe Centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS ;
- dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

II.3.2 Vaccination en milieu professionnel

Suite à la levée de l'obligation vaccinale en population générale, le HCSP a été saisi par le DGS, au sujet du maintien de la vaccination BCG chez les professionnels de santé, le 22 janvier 2008. Consécutivement à cette saisine par le DGS, le HCSP a émis un rapport comprenant les recommandations (98) suivantes:

- la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels et étudiants des carrières sanitaires et sociales mentionnés aux articles L.3112-1, R.3112-1 du CSP, accompagnée d'un maintien du test tuberculitique comme test de référence lors de prise de poste. De plus, la HCSP ne recommande pas la vaccination pour ces populations ;
- une vaccination par le BCG au cas par cas, après évaluation des risques par le médecin du travail uniquement pour les professionnels de santé très exposés et tuberculino-négatifs :
 - personnels de soins en contacts répétés avec des patients tuberculeux contagieux et tout particulièrement ceux à risque de tuberculose multi-résistante ;
 - personnels de laboratoire travaillant sur des cultures de mycobactéries.

Bien que le HCSP ait recommandé, dans cet avis du 5 mars 2010, la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels concernés, la réglementation n'a pas été modifiée. Une vaccination par le BCG, même ancienne, reste exigée à l'embauche pour les étudiants et les professionnels de santé. L'obligation s'appliquant aussi aux professionnels non libéraux, qui peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R 4426-6 du code du travail.

II.3.3 La problématique de la vaccination ciblée

L'analyse épidémiologique de la tuberculose en France, a conduit à un ciblage des populations pour lesquelles la vaccination est extrêmement recommandée. Même si on ne peut remettre en cause ce « ciblage » des populations à risque d'un point de vue scientifique - les données exhaustives à ce niveau ne manquant pas - on peut tout de même se poser la question de la nature discriminatoire de cette mesure.

L'écart d'incidence très important entre une population émigrée issue des pays de forte endémie (voir I.1.2.2.), et les autres habitants du pays, nous offre un scénario populationnel (6) qui caractérise la population étrangère comme étant à « haut risque ».

Si cibler une population consiste à en définir le caractère, on peut rationnellement se poser la question des critères qui devront prévaloir pour opérer une vaccination « sélective ». Établir des critères (socio-économiques, d'origines, de mal logent...) pose d'emblée la question de la stigmatisation des populations les plus fragiles, dans un acte où l'enjeu de santé publique, en collusion avec le respect des libertés individuelles, caractérise et associe à la maladie contagieuse à un groupement d'individus définis par l'origine, et pouvant faire de la « maladie des pauvres », une « maladie d'étrangers ».

Le 11 janvier 2006, le DGS a sollicité par courrier deux instances éthiques, à savoir le CCNE (II.3.3.1.), et la HALDE (II.3.3.2.), pour répondre à cette question éthique de la vaccination ciblée.

II.3.3.1. L'avis du CCNE

Dans son rapport datant du 22 juin 2006 (99), le comité concède que même s'il est légitime de penser qu'un dépistage a plus de chance d'être positif et donc bénéfique pour la personne dans des populations vulnérables, le proposer à partir des seules conditions socio-économiques et géopolitiques plus ou moins associées pose un problème éthique.

Sur la définition des caractères qui accompagnent la caractérisation d'une population dite à « haut risque », le CCNE pointe du doigt dans son analyse, le manque de visibilité : « ...*Se fera-t-on à l'ethnie, au lieu de résidence, au revenu familial, aux conditions d'habitation ? Cette imprécision laissée à la charge d'un acte administratif risque d'avoir pour conséquence le marquage par le BCG, d'une situation sociale. Même s'il ne s'agissait pas a priori d'un*

acte administratif, mais d'une responsabilité médicale, la liste des situations recommandant la vaccination, ne peut que prêter à confusion par son imprécision même. Des instructions peuvent se transformer en recommandations fortes. Or, on ne peut passer d'un caractère systématique généralisé à un caractère "systématique" ciblé. Le risque de stigmatisation est alors très fort ; ceci peut aboutir à ce que les personnes considérées comme dangereuses, si elles échappent à la vaccination, soient prises pour bouc émissaire d'une endémie persistante... ».

La position du CCNE dans ce rapport, concernant le ciblage des populations à risque, est très critique. Il préconise par ailleurs que toute la prudence possible soit employée pour que cette mesure prévue pour protéger les catégories sociales les plus fragiles, et sauvegarder la santé publique, ne se transforme pas en mesure discriminante envers elles.

II.3.3.1. L'avis de la HALDE

Dans son rapport (100), consécutif à la saisine opérée par le DGS le 11 janvier 2006, la HALDE n'admet pas le caractère discriminatoire des mesures de la vaccination sélective des populations cibles. Néanmoins, elle préconise une certaine prudence, si la nécessité d'aller vers des personnes vulnérables, ou appartenant à une région géographique déterminé, s'imposait, afin de ne pas créer de « *dispositif discriminatoire* » à leur égard. Dans le même sens, la haute autorité préconise une vigilance pour « *...que le dépistage ou la vaccination ne soit pas utilisé à des fins de contrôle de la régularité du séjour* ».

TROISIEME PARTIE : Une campagne vaccinale contestée, cas du vaccin contre l'Hépatite B

L'élaboration du premier vaccin contre l'hépatite B en 1976, a été considérée comme une avancée très importante dans la prévention du cancer, en prévenant les complications classiques de l'hépatite B, à savoir la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

En 1992, l'OMS recommande la vaccination massive des nourrissons et adolescents. La France intègre alors la vaccination de ces deux cibles en 1994 et met alors en place un vaste programme de vaccination à destination des enfants de 6ème. La campagne de promotion de la vaccination résultante a entraîné une vague de vaccination massive de toutes les catégories, enfants et nourrissons tel que cela était prévu, mais aussi d'adultes et personnes âgées.

La notification de plusieurs cas d'épisodes démyélinisants post-vaccinaux a poussé les autorités à interrompre brutalement cette campagne, mais à maintenir les recommandations et obligations vaccinales concernant les différentes catégories visées, avec des ajustements ponctuels au gré de l'avancée de la recherche médicale.

Dans une première partie, nous abordons les questions scientifiques et médicales liées à l'hépatite B, au vaccin et ses effets indésirables potentiels, en nous focalisant presque exclusivement sur la sclérose en plaques. Nous traiterons par la suite des différents régimes vaccinaux d'un point de vue chronologique, ainsi que de l'évolution de la politique vaccinale. Depuis l'interruption de la campagne de vaccination contre l'hépatite B destiné aux enfants de 6ème, une documentation médicale profuse est venue alimenter les différents débats quant au régime de vaccination contre l'hépatite B qui prévaut en France. Nous avons donc souhaité dans cette partie, revenir sur l'avancée de la recherche médicale concernant ce risque de survenue de sclérose en plaques, mais aussi analyser la position des organismes officiels concernant les différentes études prenant position dans l'augmentation du risque de survenue de la sclérose en plaques.

I. Généralités

Nous aborderons dans cette partie, les généralités relatives au virus contre l'hépatite B (VHB) ainsi qu'à l'affection résultante (I.1.). Dans un deuxième temps nous traiterons des caractéristiques des vaccins contre l'hépatite B (I.2.).

I.1. Le virus de l'hépatite B

Nous commencerons cette partie par une description du virus (I.1.1.), nous analyserons par la suite ses modes de transmission et l'épidémiologie de la maladie (I.1.2.), le diagnostic de l'hépatite B (I.1.3.) et finirons par l'étude de son évolution clinique (I.1.4.).

I.1.1. Description du virus

Le VHB a une grande affinité pour les cellules hépatiques, on le retrouve néanmoins dans les cellules rénales et pancréatiques, ou dans les cellules mononucléaires (101), sans qu'il n'exprime de pathogénicité dans ces trois sites extra hépatiques (102, 103).

Le virion du VHB a un diamètre de 40 à 42nm (104), il se compose de:

- 1 enveloppe de nature lipidique, contenant trois glycoprotéines (Ag de surface) (105) ;
- 1 noyau (106) qui contient une nucléocapside qui entoure l'ADN virale, et une polymérase responsable de la synthèse d'ADN viral dans les cellules infectées (107).

Le séquençage génétique d'un grand nombre de VHB, nous a permis d'identifier plusieurs génotypes. Chaque génotype par ailleurs semble avoir une distribution géographique spécifique (108).

En plus du virion, la cellule infectée par le VHB produit deux lipoprotéines virales :

- particules de 20 nm de formes sphériques,
- particules de 20 nm sous forme de bâtonnets.

Le génome du VHB comporte quatre régions codant pour quatre familles protéiques (109) :

- gène S code pour les protéines d'enveloppe du VHB, déterminant l'antigénicité : HBs (Ag HBs) ;
- région C/pré C code pour les protéines de la nucléocapside, supports de l'antigène HBc (Ag HBc) ainsi que pour l'antigène HBe (Ag HBe) généré à partir de la protéine de core ;
- gène P code pour la polymérase virale,
- le gène X code pour une protéine qui aurait une fonction de transactivation sur des oncogènes cellulaires.

I.1.2. Mode de transmission et épidémiologie

Deux indicateurs sont utilisés pour surveiller la morbidité liée au VHB : la prévalence de l'antigène HBs qui mesure le réservoir de virus et permet d'estimer le nombre attendu de complications liées au portage chronique, et l'incidence des formes aiguës qui mesure la circulation virale dans la population.

I.1.2.1. Mode de transmission

L'infectuosité du VHB s'explique par sa présence et sa concentration élevée dans la plupart des liquides biologiques des personnes infectées : sang, sperme, sécrétions vaginales et salive.

Il existe 4 principaux modes de transmission (110) :

- la transmission par le sang, notamment chez les usagers de drogues par voie intraveineuse ;

- la transmission sexuelle, en particulier en cas de multi-partenariat et chez les hommes ayant des relations homosexuelles ;
- la transmission verticale de la mère infectée par le VHB à l'enfant au moment de l'accouchement ;
- la transmission horizontale lors de contacts proches, autres que sexuels, notamment chez les enfants (111).

1.1.2.2. Épidémiologie

Nous commencerons par étudier l'épidémiologie de l'hépatite B dans le monde, nous aborderons par la suite celle relative à la France, en se focalisant sur des indicateurs récents.

Nous avons éprouvé beaucoup de difficultés à structurer les différentes données épidémiologiques en notre possession, et bien plus encore à les exploiter dans un deuxième temps, dans l'analyse de l'évolution de la promotion de cette vaccination, la principale raison étant le manque d'enquêtes épidémiologiques globales exploitables pour la réalisation de ce travail.

Dans le monde (112) :

Plus de 240 millions de personnes souffrent aujourd'hui d'une infection hépatique chronique (de longue durée). Près de 600 000 personnes meurent chaque année des conséquences aiguës ou chroniques de l'hépatite B.

La prévalence de l'hépatite B est la plus élevée en Afrique subsaharienne et en Asie orientale. La plupart des habitants dans ces régions sont infectés par le VHB, le sont au cours de leur enfance, et 5 à 10% de la population adulte est touchée par la forme chronique de la maladie.

On rencontre également des taux élevés d'infection chronique en Amazonie et dans les parties méridionales d'Europe centrale et orientale. Au Moyen-Orient et sur le sous-continent indien, on estime que les porteurs chroniques représentent 2-5% de la population générale. En Europe occidentale et en Amérique du Nord, ce pourcentage tombe à moins d'un pour cent.

En France :

Évaluer l'incidence réelle de l'hépatite B est difficile à réaliser car l'infection est souvent asymptomatique (113), on se base alors sur l'infection aiguë symptomatique qui est à déclaration obligatoire depuis mars 2003 (114).

Dans une étude épidémiologique menée par l'InVS (115) entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007, 633 cas d'hépatites B aiguës symptomatiques a été notifié, soit une moyenne de 158 cas symptomatiques déclarés par an. Après prise en compte de l'exhaustivité des déclarations, le total des infections symptomatiques et asymptomatiques dues au VHB a été

estimé à 2 578 infections par an, soit une incidence de l'infection estimée à 4,1 cas pour 100 000 habitants. Le nombre de cas passant à la chronicité a été estimé à 209 par an.

La prévalence de l'antigène HBs (AgHBs), marqueur sérologique de l'infection par le VHB a été estimée à 0,65 % chez les 18-80 ans en 2004. Seules 45 % des personnes diagnostiquées positives pour l'AgHBs, connaissaient leur statut.

En 2010- 2011, une enquête nationale nommée « LaboHep » a été réalisée auprès de plus de 1400 laboratoires de biologie du secteur public et privé, afin d'estimer l'incidence de l'hépatite B aiguë sur l'année 2010. Les résultats de cette enquête (tableau 2 ci-dessous) nous donnent un niveau d'incidence compris entre 1,6 et 3,6 par 100 000 habitants, la forme chronique quant à elle a été évaluée à 0,3 par 100 000 habitants.

Forme	Nombre de cas (n)	Incidence n / 100 000 habitants [IC95%]
Hépatite B aiguë symptomatique	1 021	1,6 [1,2-2,0]
Total hépatite B aiguë (symptomatique et asymptomatique)	2 324	3,6 [2,8-4,4]
Cas d'hépatite B aiguë devenant chroniques	180	0,3 [0,2-0,4]

Tableau 2: Estimations du nombre de cas et de l'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique, du total des hépatites B aiguës (symptomatiques et asymptomatiques) et du nombre de cas d'hépatite B aiguë devenant chroniques.

I.1.3. Diagnostic de l'hépatite B (116)

En cas d'hépatite aiguë, le diagnostic étiologique repose sur la détection de l'AgHBs et des IgM spécifiques anti-HBc. L'AgHBs apparaît en premier avec l'AgHBe (souches classiques). Les IgM anti-HBc sont également très précoces et persistent trois à six mois.

L'apparition des anticorps anti-HBs, après disparition de l'AgHBs, signe la guérison et l'installation d'une immunité durable.

En revanche, la persistance de l'AgHBs au-delà de six mois traduit un portage chronique du VHB.

L'ADN viral et à un moindre degré l'AgHBe (souches non mutées) sont des marqueurs sériques de la réplication virale, très utiles pour le suivi évolutif des formes prolongées. L'apparition précoce des anticorps anti-HBe est un signe de bon pronostic.

I.1.4. Evolution Clinique de l'hépatite B

La manifestation de la primo-infection par le VHB est variable selon l'hôte, elle est symptomatique ou asymptomatique (117).

Certaines primo-infections chez des sujets sains (< 5%), évoluent vers des formes persistantes de l'infection, dans ce cas, la réplication virale hépatique est alors ininterrompue et la virémie constante (118).

Les sujets atteints par le virus, mais ne présentant pas de manifestations cliniques et ayant un tableau biologique proche de la normal (taux aminotransférases hépatiques, biopsie hépatique) sont appelés porteurs chroniques asymptomatiques. Ceux qui présentent un tableau biologique et une histologie hépatique anormaux, sont classifiés comme étant atteints d'hépatite B chronique. Un patient porteur de la forme chronique de la maladie possède une chance sur cinq de développer une cirrhose, l'insuffisance hépatiques et l'hypertension portale résultantes, sont les évolutions de la forme chronique de la maladie les plus redoutées.

Les malades chroniques de l'hépatite B ont un risqué 100 fois plus élevé de développer un carcinome hépatocellulaire que les sujets sains (119).

Infection causée par le VHB causerait chaque année plus d'un millions de mort dans le monde. (120, 121, 122).

I.2. Les vaccins

Nous aborderons dans cette partie les différents types de vaccin contre l'hépatite B (I.2.1.), les vaccins commercialisés en France (I.2.2.), nous analyserons par la suite l'efficacité des vaccins contre le VHB (I.2.3.), et nous finirons par la revue des effets indésirables (I.2.4.).

I.2.1. Les types de vaccins

Les vaccins contre l'hépatite B sont composés d'Ag HBs viral, et sont produits par deux procédés :

- dérivé de plasma de porteurs chroniques
- à partir d'ADN recombinant

Lorsque le vaccin est administré dans de bonnes conditions, il induit immunité protectrice chez 95% à 98% des vaccins immunocompétents (123).

Derive de plasma de porteur chronique :

Le vaccin est fabriqué à partir du plasma de porteurs chroniques de l'antigène HBs. Le procédé de fabrication repose sur une inactivation et une purification de particules de

subvirion (22nm), seule la fraction de l'enveloppe virale, porteuse de l'antigène HBs, constitue l'antigène vaccinant (124, 125).

Les premiers vaccins dérivés du plasma ont été fabriqués en France et aux USA entre 1981 et 1982 (Heptavax B® par Merck, Hevac B® par l'Institut Pasteur). Ils ne sont plus utilisés aujourd'hui dans les pays de l'Europe de l'ouest ou en Amérique du nord, mais sont fabriqués à grande échelle par certains pays: République de Corée, Chine, Vietnam, Inde, Indonésie, Iran and Mongolie (126).

Plus de 200 millions de ce type de vaccine a été vendu dans le monde.

À partir d'ADN recombinant :

Le gène de l'Ag HBs est copié, isolé, et inséré dans un plasmide d'expression puis ce plasmide recombinant est introduit dans des cellules :

- d'ovaires de hamster, par Pasteur Mérieux Connaught en 1993,
- de la levure *Saccharomyces cerevisiae* pour les vaccins Engerix B du laboratoire SmithKline Beecham (SKB) en 1992 et HB-VAX DNA de Merck-Pasteur.

I.2.2. Les vaccins commercialisés en France en 2013

Le vaccin Genhevac B Pasteur® est constitué d'une suspension inactivée et purifiée d'AgHBs contenant les protéines S et pré-s, obtenue par clonage et expression du gène viral dans les cellules CHO (cellules ovariennes du hamster chinois).

Le vaccin Engerix B® et HBVaxPro® contiennent l'Ag HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*).

Les vaccins combinés :

Le vaccin hexavalent Infanrix Hexa® est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae b*, et hépatite B qui contient 10 µg d'antigène HBs.

Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A Twinrix® existe sous deux présentations adultes et enfants.

Les vaccins sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

I.2.3. Efficacité de vaccins contre l'hépatite B (127)

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B actuellement utilisés sont hautement immunogènes. Les anticorps dirigés contre l'antigène d'enveloppe apparaissent environ un mois après la troisième injection, chez plus de 90 % des sujets vaccinés, avec des titres considérés comme protecteurs (titre anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml). Les titres sont souvent très élevés, dépassant 1 000 mUI/ml.

Cette séroconversion témoigne de l'acquisition d'une mémoire immunitaire solide démontrée in vivo et in vitro. Ainsi, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne doit plus être considérée comme une perte d'immunité.

Une surveillance de la réponse immune post vaccinale a permis de cerner des facteurs de moindre réponse à la vaccination tels que l'âge (au-delà d'environ 40 ans), l'obésité, le tabagisme et certains groupes HLA.

L'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B ne se limite pas à la prévention de l'infection par le VHB et de ses complications, en particulier les cancers primitifs du foie ; elle protège aussi indirectement contre l'hépatite Delta qui peut compliquer une hépatite B chronique.

I.2.4. Effets indésirables

Pour aborder ce point important de notre exposé, nous avons choisis de commencer par essayer de façon globale les principaux effets indésirables retranscrits sur les RCP des différents vaccins. Dans une deuxième étape, nous aborderons les effets secondaires imputés aux vaccins contre l'hépatite B, qui sont à l'origine des bouleversements réglementaires et de politique vaccinale et d'évolution de la jurisprudence quant à la reconnaissance du caractère défectueux d'un produit.

I.2.4.1. Liste des effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, rougeur ou un œdème au point d'injection (3-30 %) et à une réaction fébrile ne dépassant pas 37,7 °C.

Plus rarement peuvent également survenir les réactions systémiques suivantes : fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1-6 %).

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas.

I.2.4.2. Effets indésirables imputés aux vaccins

Nous avons choisis dans cette partie, de nous focaliser sur les principaux effets secondaires imputés à la vaccination contre l'hépatite B, à savoir la sclérose en plaques, et les myofasciites à macrophages.

La sclérose en plaques (SEP) :

La SEP est une maladie neurologique auto-immune chronique du système nerveux central.

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central d'étiologie inconnue.

La France est considérée comme une zone de moyen à fort risque de sclérose en plaques. Plusieurs études d'incidence et de prévalence ont été réalisées, surtout au niveau régional et parfois au niveau national. La prévalence est évaluée entre 60 et 143 pour 100 000 habitants,

avec une prévalence plus importante au nord-est de la France. Les taux d'incidence varient entre 4,1 et 8,2 pour 100 000 habitants en fonction des régions. Dans certaines régions comme la Lorraine, l'incidence semble augmenter chez les femmes (128).

La variabilité de la localisation des plaques entraîne un polymorphisme de l'expression clinique de cette maladie (129).

La qualité de vie des patients atteints de SEP est diminuée par rapport à celle de la population générale (130) avec comme facteurs aggravants l'augmentation du handicap et la dépression (131).

La physiopathologie de la SEP correspond à une conjugaison de phénomènes inflammatoires et dégénératifs à l'origine de la maladie (132). La gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique entraînant une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques (133).

La physiopathologie fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du système nerveux central ciblant des antigènes de la myéline et faisant intervenir des cellules immunocompétentes, des cytokines et des immunoglobulines (134). Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se préparer à attaquer plus tard la myéline du système nerveux central, en rencontrant un ou des agents infectieux viraux, partageant des antigènes avec la myéline (135). La sclérose en plaques est une affection faisant intervenir des facteurs environnementaux, mais également propres à l'hôte, témoignant d'une prédisposition génétique.

Myofasciites à macrophages :

Cette maladie se caractérise par des douleurs diffuses devenant progressivement chroniques et une fatigue persistante. En 1998, le Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (Germmad) décrit une nouvelle lésion histologique identifiée dans des biopsies musculaires réalisées au point de vaccination habituel, avec amas persistants et localisés de macrophages d'où le nom de la maladie : la myofasciite à macrophages ou MFM (136).

Une enquête est alors menée par l'InVS en 1999, cette étude a permis de mettre en cause l'hydroxyde d'aluminium contenu dans plusieurs dizaines de vaccins en France pour ces propriétés immunostimulantes.

En 1999, le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé a estimé que « la lésion locale qui caractérise la MFM pourrait être due à l'injection intramusculaire de vaccins contenant de l'aluminium » (137). Mais le faible nombre de cas identifiés, l'absence de preuves du lien entre la lésion et la pathologie spécifique, et le caractère peu invalidant des manifestations cliniques, ne remettent pas en cause l'utilisation

des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Un rapport d'investigation de l'InVS en collaboration avec le GEMMAD publié en 2001 (138), révèle que 94 à 100 % des patients ont reçu au moins une injection d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium dans les 10 années précédant la découverte de la MFM. La vaccination contre l'hépatite B est concernée dans 68 % des cas. Dans cette même étude, seule la fatigue était plus présente chez les patients ayant cette entité histologique. Cependant, la non-spécificité du symptôme de fatigue et la faiblesse statistique de l'association n'étaient pas en faveur de l'association clinique de la fatigue et de la myofasciite à macrophages.

Ainsi, le Conseil scientifique de l'Afssaps a considéré qu'il n'existait pas de lien entre les lésions musculaires et des symptômes cliniques. Autrement dit, la myofasciite à macrophages serait une lésion bénigne. Le Conseil conclut donc que la balance bénéfique/risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique n'est pas à remettre en cause (139).

II. Evolution de la réglementation et de la politique vaccinale contre l'hépatite B en France

Nous avons choisis d'aborder cette partie, en adoptant une structure chronologique. Nous avons pour ce faire, identifié deux régimes vaccinaux différents : les populations jugés comme étant à risque (II.1.), et la population grand public (II.2.), qui a connu la mise en place d'une campagne vaccinale controversée, que nous aborderons en détails dans cette partie.

II.1. La vaccination chez les populations considérées comme étant à risque

La vaccination chez les populations à risque a connu une évolution du régime obligatoire en 1991, nous analyserons donc les 2 régimes qui prévalaient, avant 1991 (II.1.1.) et après cette date (II.1.2).

II.1.1. Avant 1991

La vaccination contre l'hépatite B est basée sur un régime recommandée, qui touchera dès 1982, les professionnels de santé, mais qui s'élargira par la suite à une population plus large, dont le principal critère de sélection est l'exposition au risque de contamination sexuel ou sanguin. Ci-dessous les textes régissant cette recommandation, ainsi que les populations cibles :

1982	Une circulaire de la DGS recommande ce vaccin chez le personnel de santé (140)
1984	Les indications de la vaccination s'élargissent mais restent ciblées et sélectives. En effet, elles concernent les insuffisants rénaux, les hémophiles, les polytransfusés, les nouveau-nés de mère Ag HBs positifs, et l'entourage familial des porteurs chroniques (141)
1986	Les sujets ayant des partenaires sexuels multiples et les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ont été ajoutés dans le calendrier vaccinal au paragraphe «risques particuliers » (142).

II.1.2. Après 1991

La Loi du 18 janvier 1991, à l'article L.10 du CSP (143), rend obligatoire la vaccination contre le VHB pour les personnes qui exercent une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination. Cette loi par ailleurs touche aussi les étudiants des professions de santé. Deux arrêtés viennent par la suite apporter plus de précisions sur les conditions de cette vaccination:

- Arrêté du 15 mars 1991 (1), établit la liste des établissements dans lesquels les professionnels de santé exposés doivent obligatoirement être vaccinés
- Arrêté du 23 août 1991 (1), fixe la liste des cursus médicaux dont les étudiants sont concernés par l'obligation vaccinale.

Par ailleurs, dans cette même année, le dépistage de l'Ag HBs est rendu obligatoire au 6ème mois de grossesse, permettant d'identifier les nouveau-nés à risque.

II.2. La vaccination grand public

Nous aborderons dans cette partie, la vaccination grand public, qui concerne particulièrement les nourrissons et pré adolescents. En effet, la parution en 1992 d'un programme de vaccination mondial, rédigé par l'OMS, a été le point de départ des recommandations à destination de ces deux populations (II.2.1.). La mise en place, dans un deuxième temps, d'une campagne de vaccination massive et non contrôlée dans les collèges (II.2.2.), ainsi que son interruption brutale, a eu un impact important sur l'épidémiologie de la pathologie et de la couverture vaccinale, et exacerbera le sentiment de méfiance à l'encontre de la vaccination contre l'hépatite B, nous analyserons les différents aspects de cette campagne.

II.2.1. Parution en 1992 du programme de vaccination universelle de l'hépatite B par l'OMS

En 1992, l'OMS a élaboré un programme de vaccination universelle des nourrissons et adolescents, dont l'objectif était l'éradication de l'hépatite B d'ici à 2015. Plus de 80 pays ont adhéré à ce projet (144).

Les experts de l'OMS ont considérés qu'il n'était pas possible de procéder à une élimination de l'infection par le VHB, et cela en ne vaccinant que les sujets supposés comme étant à risque (toxicomanes, professionnels de santé,...). En effet, l'expérience de plusieurs pays ayant mis en place des stratégies de vaccination sélectives ciblées sur des groupes à risque a montré leurs impacts très limités sur l'incidence de l'infection dans la population générale (145).

Il est rapidement apparu en France comme aux États-Unis, zones d'incidence moyenne, que la seule vaccination des groupes à haut risque (professionnels de santé, nouveau-nés de mère AgHBs positive) n'aurait comme impact au bout de 25 ans, qu'une réduction de 10 % des cas d'hépatite B ; pour obtenir une réduction d'au moins 90 % sur un quart de siècle, il a été démontré à partir de modèles mathématiques qu'il fallait vacciner simultanément les groupes à haut risque, les jeunes adolescents et les nourrissons afin de prévenir tous les modes de transmission (146) (voir figure 7 ci-dessous).

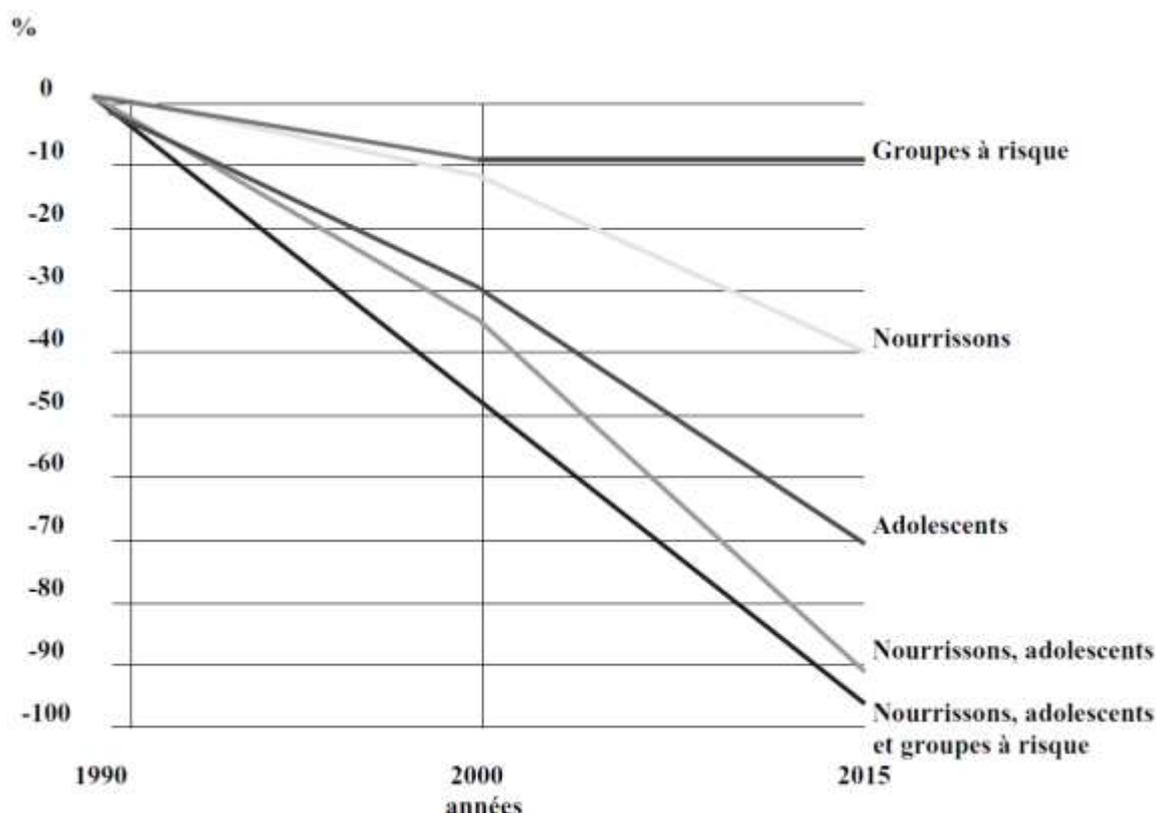


Figure 7 : réduction estimée des cas d'hépatite B attendue des différentes stratégies vaccinales (147)

Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est d'au moins 2 %, la vaccination de routine des nourrissons est la stratégie la plus efficace. Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est inférieur à 2 %, il est recommandé d'envisager la vaccination de tous les adolescents en plus ou à la place de la vaccination des nourrissons (148).

C'est dans ce contexte que la France, où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est estimé entre 0,2 % et 0,5 % (149) a ajouté en 1994, à la vaccination des groupes à risque, une campagne de vaccination ciblée sur les préadolescents en classe de 6ème.

La vaccination des nourrissons se basait sur le constat l'efficacité maximale et à longue durée du vaccin à cette période de la vie, et enfin sur la facilité d'intégration de cette vaccination au calendrier vaccinal (150).

II.2.2. Le programme de vaccination des nourrissons et adolescents en France, 1994

Après les États-Unis, le Canada et l'Italie, la France a adopté une stratégie de vaccination systématique orientée vers une double cible : les nourrissons et les préadolescents. Mis en place le 5 décembre 1994, ce programme complétait l'immunisation des sujets à risque et permettait d'envisager une diminution de 90 % de l'incidence de l'hépatite B dans les vingt années à venir et son élimination à long terme (151).

Par ailleurs un programme de vaccination des élèves de 6ème est mis en place. L'objectif du rattrapage chez ces pré-adolescents était de les protéger avant qu'ils ne soient plus exposés au risque d'hépatite B. Il s'agissait d'une mesure transitoire, d'une durée de 10 ans destinée à s'éteindre dès que les premiers enfants ayant bénéficié de la vaccination lorsqu'ils étaient nourrissons, arriveraient au collège (152).

Les pouvoirs publics se sont appuyés pour la réalisation de cette campagne de vaccination massive sur un réseau de 2 000 médecins, titulaires et vacataires confondus, et 5 000 infirmières de l'Éducation nationale (153).

En 1994, suite à cette vaccination généralisée, de premiers cas d'atteinte de sclérose en plaques sont notifiés à l'AFSSAPS via différents centres de pharmacovigilance. Ce programme de vaccination est alors brutalement interrompu.

Afin d'analyser la mise en place et les raisons de l'échec du programme de vaccination destiné aux enfants en 6ème, nous commencerons par un retour rapide sur un état des lieux épidémiologique avant l'année 1994 (II.2.2.1.), nous aborderons par la suite en détail la

campagne de communication (II.2.2.2.), nous finirons par revenir sur la décision d'interruption de la campagne de vaccination dans les collèges (II.2.2.3.)

II.2.2.1. Epidémiologie en France avant 1994

Le nombre estimé de porteurs chroniques de l'Ag HBs en France était supérieur à 100.000 personnes (154, 155). L'incidence annuelle moyenne des nouvelles contaminations par le VHB durant la période allant de 1991-1994 était estimée à plus de 20.000 cas (156), tandis que l'estimation du nombre annuel de décès liés au VHB (essentiellement à la forme chronique de l'infection) était de 1.000 décès environ (157).

II.2.2.2. Campagne de communication institutionnelle en faveur de la vaccination dans les collèges

Nous analyserons dans un premier temps l'organisation de la campagne. Dans un deuxième temps nous porterons notre analyse sur l'étude rétrospective qui a été faite par différents organismes étatiques.

L'organisation de la campagne :

Nous avons choisis pour étudier cette partie de nous baser sur un rapport datant du 25 avril 1995 (158), émanant de médecins inspecteurs de santé publique, traitant du programme de promotion et de l'organisation de cette vaccination dans les collèges.

La campagne de vaccination dans les collèges à destination des enfants en 6ème a été réalisée par les services de la promotion de la santé en faveur des élèves.

Cette action entraine dans le cadre des objectifs de ces services définis par la loi d'orientation sur l'éducation du 10 juillet 1989 (159). L'objectif était de vacciner 60% des élèves de 6ème dans leur collège, en laissant aux familles la liberté du choix du médecin vaccinateur, ou la possibilité de ne pas faire vacciner leur enfant dans l'immédiat.

Par ailleurs, et comme le rapporte les deux inspecteurs de santé publique, toutes les précautions avaient été prises pour pallier à la survenue de tous effets indésirables (constitution de stock d'adrénaline en cas de choc anaphylactique post vaccinal, disponibilité de moyen de communication pour la mobilisation du S.A.M.U).

La phase de décision, de recherche du financement et d'information par les médias s'est déroulée de juin à octobre 1994 sous l'impulsion du ministre délégué de la santé. Cette campagne a reçu une large approbation des décideurs et de la communauté comme en témoignent l'adhésion des familles de 70 à 80%.

Pour finir, les auteurs, n'hésitent pas à qualifier la campagne de promotion, de campagne réussie : « ...Pendant la même période, les médecins d'exercice libéral ont prescrit plus de 85% des doses de vaccin contre le VHB par les laboratoires en France. Ceci confirme l'efficacité globale de la campagne d'information et d'éducation pour la santé menée par les

deux ministères et la possibilité de mettre en acte les principes enseignés dans le cadre de l'éducation à la santé et à la citoyenneté ».

La promotion de la vaccination a largement dépassé ses cibles puisque à la fin 1997 plus de 70 millions de doses de vaccin avaient été vendues et plus d'un tiers de la population française avait été vaccinée, dont 84 % depuis 1994 (160). Néanmoins la couverture dans la tranche d'âge des 16-20 ans, trop âgés pour avoir bénéficié de la campagne en milieu scolaire, était de 80 %.

L'analyse de la campagne :

La campagne de communication médicale visant à promouvoir la vaccination dans les collèges a été analysée par des députés de l'assemblée nationale en 2001 (161).

En effet, le 28 février 2001, André Aschieri, député de la 9 circonscription des Alpes-Maritimes, dépose une proposition de résolution (n° 2930) visant à créer une commission d'enquête sur les circonstances de la campagne de vaccination de masse de l'hépatite B en France, ainsi que sur les responsabilités de l'Etat concernant la prise en charge et l'indemnisation des victimes.

Les conclusions du rapport d'étude de cette proposition, concernant les défaillances enregistrées quant à la communication institutionnelle qui a accompagné le plan de vaccination dans les collèges, sont sans équivoques, ainsi on peut lire « ... *force est de constater qu'il y a eu des erreurs de communication que l'on peut qualifier de graves qui mettent en question le fondement, le contenu, la maîtrise et l'éthique des campagnes d'information médicale menées en 1995. On ne peut écarter sur ces questions délicates l'opportunité de la création d'une commission d'enquête. Toutefois, l'existence de procédures judiciaires en cours pose problème* ».

Dans un ouvrage polémique (162), le journaliste Eric Giacometti, rapporte que dans une allocation du 21 avril 1994, Philippe Douste-Blazy, secrétaire d'état à la santé en 1994, avait parlé de « *plus de cent mille nouvelles contaminations (...) chaque année dans le pays* ».

Le journaliste du Parisien présente en outre une brochure fournie par le fabricant de l'Engerix B, SKB, qui fait également état de « *100 000 nouveaux cas par an en France* ». L'hebdomadaire Le Point, dans son édition du 31 octobre 1998 (163), écrit qu'au cours de l'été 1994, le ministre mettait l'accent sur l'apparition « *de 30 000 à 40 000 nouveaux cas par an* ».

Ce rapport de l'Assemblée Nationale par ailleurs point du doigt l'utilisation de l'argument de la transmission par la salive, considéré comme étant « *abusivement utilisé* ». M. Aschieri, à l'origine de la proposition, n'hésite pas quant à lui à associer cette campagne à des « *...impératifs d'une stratégie marketing optimale...* » des compagnies pharmaceutiques, en

se basant sur des documents internes de compagnies pharmaceutiques qui contribuèrent à renforcer la teneur alarmante de ces messages sanitaires.

Nous avons retrouvé la trace de ces documents internes des laboratoires Pasteur-Merieux, exposés lors du journal télévisé d'Antenne 2 (figure 8 ci-dessous), le 23 mars 1998 (164), qui dévoilent explicitement l'axe de communication des fabricants de vaccin : « *il faut dramatiser... il faut faire peur avec la maladie* ». Nous avons noté par ailleurs que bon nombre de journalistes et écrivains polémiques (165, 166) se sont basés sur les éléments de ce reportage audiovisuel, pour développer un argumentaire systématique incriminant les compagnies pharmaceutiques (Pasteur Mérieux et SKB) et allant jusqu'à remettre en cause l'utilité de la vaccination contre le VHB devant l'opinion publique.

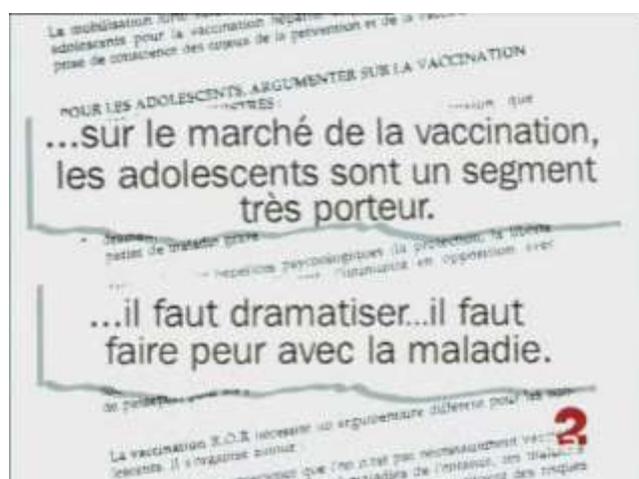


Figure 8 : Image extraite du reportage de France 2 incriminant les laboratoires Pasteur-Merieux

II.2.2.3. Décisions d'interruption du programme de vaccination dans les collèges

En juin 1998 et à la demande du secrétaire d'état, les experts du CTV se réunissent sous l'égide du CSHP (167), afin d'étudier la possibilité d'ajuster le schéma vaccinal. L'avis du comité résultant vient confirmer la nécessité d'un schéma à trois doses et intègre aux recommandations d'autres sujets à risque comme les enfants accueillis dans les services ou institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapée, certaines dispositions concernant les voyageurs en pays de moyenne ou forte endémie sont établies.

En octobre 1998, le ministère de la Santé a pris la décision, basée sur le principe de précaution, de suspendre provisoirement le programme de vaccination dans les collèges. Cette décision a été rendue définitive en mars 2000 (168). Cette décision fait suite à un contexte de suspicion quant à l'innocuité du vaccin, marqué par la création et la montée en puissance médiatique de l'association de « victimes » du vaccin contre l'hépatite B Revahb (Réseau vaccin Hépatite B) créé en 1997.

La médiatisation des effets indésirables a commencé dès 1994, après la notification de plusieurs cas d'épisodes démyélinisants post-vaccinaux, et à partir de 1997 pour l'hydroxyde d'aluminium et la MFM. Au nom du principe de précaution, la suspension de vaccination anti-hépatite B en milieu scolaire a non seulement entraînée un ralentissement de la vaccination, mais aussi jeté un certain discrédit sur celle-ci, y compris chez les professionnels de santé, et retardé la vaccination des populations cibles telles que les nourrissons. L'impact quant à lui sur les ventes de doses de vaccins a été très important comme explicité sur la figure 9 ci-dessous :

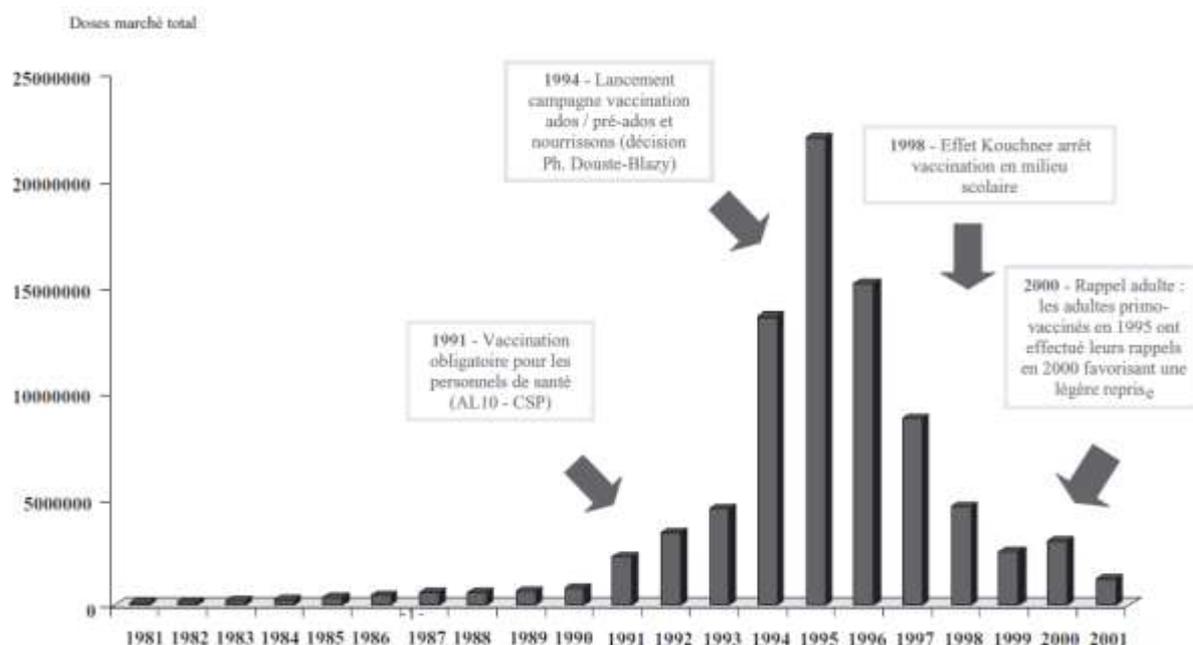


Figure 9 : Chronique de la vente du vaccin contre l'hépatite B (169)

Les résultats des campagnes entreprises dans les collèges à partir de 1994, nous renseignent sur une couverture assez importante : 77% en 94-95, 73% en 95-96, 76% en 96-97 (170, 171, 172).

Le succès de la promotion de cette vaccination a conduit à une très large diffusion au-delà des cibles prévues, et plus de 20 millions de français, non seulement enfants et préadolescents, mais aussi adolescents, adultes et même personnes âgées ont été vaccinés en dehors des situations de risque précitées (173). La couverture vaccinale des adolescents, d'environ 40% depuis l'arrêt de la vaccination en milieu scolaire en 1998, est insuffisante. Entre 2003 et 2011, parmi les 766 cas d'hépatite B aiguë déclarés, 83% relevaient d'une indication vaccinale et auraient pu être évités si les recommandations vaccinales en vigueur avaient été suivies (174).

III. Evolution de la couverture vaccinale en France

Les professionnels de santé étant soumis à un régime de vaccination obligatoire contrairement au grand public (régime de vaccination recommandé), nous analyserons la couverture vaccinale en France des professionnels de santé (III.1.) et celle du grand public (III.2.) séparément.

III.1. Couverture des professionnels de santé

En 1989, un sondage d'Impact Médecin-CRAM estime que seulement 34,3% des médecins généralistes et 25,5% de spécialistes seraient vaccinés. Ce défaut de vaccination était surtout dû à la négligence, mais aussi à une absence de conscience d'exposition au risque. Depuis, la situation a progressé, puisque le pourcentage de médecins généralistes vaccinés aurait atteint 59% en 1992, 77% en 1993 et 81 à 83% en 1994 (175).

En 2003, le groupe d'étude des risques d'exposition des soignants (GERES) a mené une enquête auprès des médecins du travail de 130 établissements hospitaliers. Les résultats font tout d'abord état d'une mauvaise connaissance du statut vaccinal vis-à-vis de l'hépatite B, puisque si 52 établissements ont pu fournir des données de couverture pour le personnel paramédical, seulement 26 ont pu le faire pour le personnel médical.

La couverture des paramédicaux était entre 90% et 100% pour 50 établissements et inférieure à 90% pour les 2 autres ; quant au personnel médical, 11 établissements ont une couverture entre 80 et 100%, 6 entre 60 et 79%, et 9 ont une couverture inférieure à 60%.

En 2009, une enquête a été menée par l'InVS et GERES, afin d'évaluer et de suivre la politique vaccinale mise en place pour les professionnels de santé. Cette étude a reçu le soutien de nombreuses sociétés savantes.

Comme le démontre les chiffres publiés (voir tableau 3 ci-dessous) ce rapport souligne que les soignants sont bien couverts par le vaccin contre l'hépatite B, y compris les groupes les plus exposés (chirurgiens et anesthésistes, soignants travaillant en chirurgie).

Lorsque les soignants n'ont pas reçu les 3 doses de vaccin, il s'agit plus d'une vaccination incomplète que d'une absence de vaccination.

La recherche d'anticorps post-vaccinaux est globalement bien suivie. La politique vaccinale concernant ce vaccin doit être encore plus renforcée dans les cliniques dans lesquelles les soignants dans leur ensemble sont moins bien vaccinés.

	Médecins		Infirmières		Sages-femmes		Aides-soignantes		Total	
	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)	N	% (IC95 %)
Vaccination Hépatite B Complète (3-4 doses confirmées)	44	76,8	83	90,9	48	77,7	83	95,9	258	91,7

Tableau 3 (176) : couvertures vaccinales déclarées (calculées à partir des déclarations de la personne) ou confirmées par un document de santé ou le dossier médical de médecine du travail.

III.2. Couverture grand public

Nous ne sommes heurtés, dans l'analyse de l'évolution de la couverture vaccinale, à un manque de données criant. Néanmoins, les quelques études réalisées régulièrement par l'InVS ou par des chercheurs indépendants, se rejoignent dans l'analyse des tendances vaccinales globales.

Au niveau national, des données annuelles de couverture vaccinale contre l'hépatite B sont obtenues à partir de l'exploitation des certificats de santé du 24e mois (177) :

- depuis l'introduction de la vaccination dans le calendrier du nourrisson, et jusqu'en 1992, cette couverture n'a jamais atteint 30%, et en 2003, cette couverture est estimée à 27,7% (Données DREES, non publiées).
- des enquêtes menées en milieu scolaire ont montré en 2000, une couverture en classe de 3e (cohortes de naissance 1983-1987) de 66,6% et en 2001 une couverture en classe de CM2 (cohortes de naissance 1988-1992) de 30,2% (Données DREES, non publiées).
- la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les nourrissons augmente depuis 2008, date de remboursement du vaccin combiné hexavalent. Ainsi, d'après les données CNAMTS/SNIIRAM (base de données de l'assurance maladie) analysées par l'InVS, on note une progression de la couverture vaccinale pour la première dose de vaccin hépatite B à 24 mois qui est passée de 42% pour les enfants nés en 2004 à 82% pour les enfants nés en 2009 (pour une dose, estimée au 31/12/2011, avec l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie). De plus, on note une évolution favorable en cinq ans de la couverture vaccinale (3 doses) anti-VHB chez les nourrissons au 24ème mois passant de 34% en 2004 à 53% en 2009.

L'étude Vaccinoscopie (178) indique une progression similaire en 2010 : 79% des enfants de 6 à 8 mois ont reçu au moins une dose de vaccin et 58% des enfants de 24 à 26 mois le schéma complet avec 3 doses.

Lors de l'enquête de prévalence menée par l'InVS et la CNAMTS en 2003- 2004 (179), 41,3% des adultes interrogés déclaraient avoir été vaccinés, mais 28,9% seulement avaient reçu 3 doses de vaccin.

Des variations étaient observées entre les classes d'âge : 79,3% déclaraient être vaccinés chez les sujets âgés de 18 à 29 ans, 43,6% chez les 30-60 ans et 17,2% chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

IV. Evolution de la recherche médicale concernant le lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques

Nous traiterons dans cette partie des différentes études qui sont venues accréditer les deux thèses d'une présence ou d'une absence d'un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques. Il existe un grand nombre d'articles médicaux démontrant l'absence d'augmentation d'un risque d'apparition de SEP après un vaccination contre l'hépatite B, nous avons donc choisis de nous focaliser sur les études tendant à démontrer cette augmentation de risque, et notamment l'étude Hernan, qui est à ce jour la seule étude considérée comme étant significative par les différents organismes officiels français.

Nous commencerons par aborder les études en faveur de l'absence d'un lien de causalité (IV.2.) et les études en faveur de ce lien (IV.3.). Nous finirons par l'analyse des données de pharmacovigilances de notification de cas de SEP post vaccinaux (IV.3.).

IV.1. Les études en faveur de l'absence d'un lien de causalité

Dix études (180) ont été réalisées entre 1993 et 2008, qu'elles soient à l'initiative de l'Afssaps (181, 182), ou financés par l'industrie pharmaceutique : Merck (183), SmithKline Beecham (184, 185), Sanofi Aventis (186). Toutes ces études ont écartés une augmentation du risque de survenue de sclérose en plaques suite à une vaccination contre le VHB.

En 2007, deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (187), évaluent le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une SEP, ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez des enfants suivis de 1994 à 2003 (pour un premier épisode de démyélinisation) ne montrent pas d'association entre vaccination contre le VHB et sclérose en plaques.

Après publication de ces résultats, le CTV/HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007 (188), considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées concernant la vaccination contre l'hépatite B en France, c'est-à-dire la vaccination des nourrissons et des personnes à risque, ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité les adolescents non antérieurement vaccinés.

IV.2. Les études en faveur d'un lien de causalité

Nous analyserons les résultats de deux études : l'étude HERNAN (IV.2.1.) et l'étude Fourier et Costagliola (IV.2.2.).

IV.2.1. L'étude Hernan, *Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study*⁵

L'étude Hernan est une étude en Cas/témoins réalisée à partir du registre de médecins généralistes britannique (GPRD). Elle analyse la survenue de cas de SEP entre janvier 1993 et décembre 2000, tous âges confondus. 163 cas de SEP ont été validés sur dossier médical et appariés à 1 604 témoins.

Les résultats de cette étude indiquent qu'une vaccination à l'hépatite B entraîne une augmentation significative de la survenue de SEP chez les adultes. Pour expliquer cette augmentation, les auteurs mettent en cause les excipients du vaccin, à savoir: l'aluminium et le thiomersal, et rejettent l'idée qu'une portion du virus contenue dans le vaccin soit l'élément déclencheur de la SEP. Cependant, et malgré ce résultat, les auteurs recommandent néanmoins la vaccination contre l'hépatite B.

Le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'OMS (189), après une analyse de ce travail de recherche a émis de nombreuses réserves concernant l'étude Hernan, et a mis en évidence l'existence de nombreux biais, de sélection notamment, ainsi que le manque de robustesse de l'étude en question. L'agence du médicament française quant à elle, et même si elle critique la méthodologie de l'étude, a néanmoins admis le caractère significatif de l'étude Hernan dans sa démonstration d'existence d'un risque significatif entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques (190).

Le 14 septembre 2004, et à la demande du Ministre de la santé et de la protection sociale, le CTV est réuni en session extraordinaire (191) afin de procéder à l'analyse de cet article scientifique. Après un retour rapide sur les points méthodologiques contestés de l'étude Hernan, le comité reprend les mêmes réserves que l'Afssaps, quant aux limites et biais de l'étude et admet tout autant son intérêt : « *Quoi qu'il en soit, malgré ses limites et ses biais possibles, l'étude de d'Hernan et al. est une étude de qualité dont il faut tenir compte* ».

Cependant, le comité exclu que les résultats de cette étude puissent remettre en cause la politique vaccinale française vis à vis des nourrissons et des préadolescents, dans la mesure où aucune étude n'avait alors permis de mettre en évidence un risque pour ces tranches d'âge, y compris dans les pays d'Europe (Italie (192), Espagne, Allemagne) ou d'Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis). Le Comité Technique des Vaccinations, auquel se joindra le 26 septembre 2004, la section des maladies transmissibles Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), considère alors qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

⁵ Publiée par Hernan MA dans la revue *Neurology* 2004 Sep 14;63(5):838-42

IV.2.2. L'étude Fourier (193) et Costagliola

L'objectif de l'étude Fourier, réalisée à la demande de l'Afssaps, est d'étudier comment la prise en compte de l'ensemble des cas notifiés peut être compatible avec l'hypothèse d'absence de lien. Les résultats de l'étude indiquent que le nombre de cas notifiés, bien qu'élevé, n'est pas significativement différent du nombre de cas attendus. A noter qu'une multiplication par 1,1 du nombre de cas observés pourrait engendrer un résultat statistiquement significatif.

L'existence d'une sous-notification au système de pharmacovigilance représente le principal biais de cette étude, afin d'y remédier, une méthode capture- recapture réalisée par Costagliola, rassemblant trois sources ayant connaissance d'un certain nombre de cas : centres de pharmacovigilance, association Revahb et les laboratoires commercialisant les vaccins, a été mise en place. Cette approche révèle que le nombre de cas notifiés doit être multiplié par un facteur d'au moins 1,66 pour obtenir une estimation du nombre réel de cas.

Dans son rapport datant du 06 mars 2000 (194), l'AFSSAPS reconnaît la probable augmentation significative du risque de survenue de cas de sclérose en plaques mais n'évoque pas d'hypothèse pouvant expliquer cette élévation du risque, et ne nous apporte pas plus d'élément quant à la prise en compte des résultats de cette étude.

IV.3. Etude des données de pharmacovigilance

Nous analyserons les études de Lévy-Bruhl menées en 1999 (IV.3.1.), et celles menées en septembre 2011 (IV.3.2.).

IV.3.1. L'étude Etude Lévy-Bruhl mené en 1999 (195)

Cette étude qui analyse le bénéfice-risque de la vaccination, a été réalisée en 1998 par le Réseau National de Santé Publique (RNSP) à la demande du Ministère de la Santé.

Trois groupes ont été constitués : nourrissons, pré-adolescents et adultes à risque.

- Chez les enfants de moins de 7 ans : aucun cas d'affection démyélinisante n'était notifié
- Chez l'adulte : 161 notifications avaient été relevées, ce qui correspond à une incidence d'environ 1 pour 100 000 sujets vaccinés (15 millions de sujets adolescents et adultes avaient été vaccinés).

Le bénéfice de la vaccination quant à lui a été mesuré en termes d'hépatites aiguës fulminantes et de cirrhoses évitées.

L'analyse actualisée sur la base des données disponibles en 2000 montre que le nombre des premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës potentiellement attribuables à la vaccination dans la cohorte de 800 000 pré-adolescents serait compris entre 0 et 2. Dans le

scénario de base retenu, l'incidence des complications serait de 14 ou 21 hépatites aiguës fulminantes évitées et de 28 ou 50 cirrhoses évitées

IV.3.2. Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le VHB, septembre 2011 (196)

Pour réaliser cette enquête l'officielle sous l'égide de l'Afssaps, la commission nationale de pharmacovigilance a étudiée :

- le bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau des CRPV et les laboratoires Sanofi Pasteur et Sanofi Pasteur MSD et GSK⁶ ;
- des données épidémiologiques de l'hépatite B en France et de sa couverture vaccinale durant la période considérée (InVS) ;
- des commentaires du président du comité technique des vaccinations et des représentants de l'association REVAHB de victimes de la vaccination contre l'hépatite B.

L'analyse de l'ensemble des données depuis plus de 17 années de suivi, associant les données de la notification à celles issues d'une quinzaine d'études pharmaco-épidémiologiques nationales et internationales ayant évalué le risque de certaines maladies auto-immunes après la vaccination contre le VHB, n'ont pas permis de confirmer les signaux évoqués en 1994.

Les conclusions membres de la Commission Nationale adoptés à l'unanimité, établissent que l'analyse des données épidémiologiques de l'InVS sur l'épidémiologie du virus, confrontée à celles de pharmacovigilance, ne remet pas en cause la balance bénéfique/risque de la vaccination.

D'autre part la commission admet qu'au vu de la réalisation d'un grand nombre d'étude pharmaco-épidémiologiques nationales ou internationales, dont les résultats n'ont pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B, la réalisation d'études supplémentaires n'apparaît pas justifiée ; quant aux notifications qui font l'objet d'une analyse des CRPV, seule la détection d'un nouveau signal potentiel fera l'objet d'un réexamen de ce dossier par cette commission.

Toutefois, la Commission Nationale de Pharmacovigilance s'est montrée favorable à la mise en ligne sur le site de l'Afssaps d'une information destinée aux professionnels de santé et aux patients concernant les bénéfices et les risques de la vaccination contre l'hépatite B.

⁶ Depuis la mise sur le marché des vaccins contre le virus de hépatite B jusqu'au 31 décembre 2010 dans le cadre de l'enquête officielle initiée par l'Afssaps en juin 1994 et confiée aux crpvs de Strasbourg, Nancy et Brest

V. Conclusion de la troisième partie

L'étude du cas de la vaccination contre le VHB, ne nous a pas révélé d'évolution réglementaire, néanmoins, les enseignements tirés sont nombreux concernant les défaillances rencontrés dans l'organisation institutionnelle de l'acte de vaccination et sa promotion. En effet, l'organisation réfléchie et minutieuse de cette campagne de vaccination à destination des enfants en 6ème, a été entachée par un discours promotionnel agressif de la part des compagnies pharmaceutiques, discours relayé par certains représentants de l'état. Cette défaillance dans le contrôle promotionnel de l'activité de ces compagnies pharmaceutiques serait passée inaperçue, si une soudaine médiatisation de certaines notifications d'apparition de cas de SEP post vaccinaux n'avait pas eu lieu. Bien plus encore, ces irrégularités dans la promotion de la vaccination ont par la suite grandement contribué à l'instauration d'une certaine méfiance à l'égard de la vaccination contre le VHB. L'interruption brutale du programme de vaccination dans les collèges consacre quant à elle le principe de précaution, au moment où une pression médiatique importante agitait le spectre d'un énième scandale sanitaire. Face à ces défaillances, les différents organismes officiels dépositaires de l'autorité réglementaire, tels que l'AFSSAPS, le HCSP ou l'InVS, n'ont jamais cessés de jouer leur rôle, analysant tout travail de recherche explorant la possibilité d'un lien de causalité entre la vaccination et la SEP, analysant les données de pharmacovigilance de façon régulière, et mettant en place des études épidémiologiques pour juger de l'évolution de l'incidence du VHB, même si il existe encore aujourd'hui un manque important de données épidémiologiques globales concernant cette affection.

QUATRIEME PARTIE : L'évolution de la réglementation concernant la publicité grand public pour les vaccins, cas du GARDASIL

Le 15 janvier 2009, une proposition de loi visant à la suppression de la publicité pour les vaccins auprès du grand public est déposée par un groupe sénatorial. Cette proposition de loi qui sera par la suite rendue caduque, a pour origine une campagne de vaccination audiovisuelle en faveur de la vaccination par le GARDASIL contre le papillomavirus humain (PVH), des laboratoires Sanofi Pasteur MSD. Cette proposition de loi s'appuie, entre autre, sur un avis du HCSP datant du 17 octobre 2008 ; cet avis que l'on peut qualifier de très critique, déplore la possibilité qui est offerte aux compagnies pharmaceutiques de passer par des canaux audiovisuels pour répondre leur message promotionnel. Suite à cet avis du HCSP, plusieurs lois viendront modifier la possibilité d'adresser un message publicitaire au grand public par les compagnies pharmaceutiques. Après une étude des généralités concernant le PVH (I.) et le vaccin contre le PVH (II.), nous reviendrons sur ces différents ajustements réglementaires (III.).

I. Généralité sur le Papillomavirus Humain

Nous aborderons dans cette partie, la description du PVH (I.1). Dans un deuxième temps nous traiterons des modes de transmission et de l'épidémiologie du virus (I.2). Nous finirons par étudier le lien existant entre le virus et le cancer du col de l'utérus (I.3).

I.1. Description du Virus

Le virion de PVH est composé d'une capsidie icosaédrique non enveloppée d'un diamètre de 55 nm, contenant un double ADN circulaire de 8kb approximativement (197).

Les papillomavirus sont des virus extrêmement résistants du fait de la structure de leur capsidie ; que ce soit dans le milieu extérieur, ou à la congélation, cette résistance facilite leur transmission indirecte par les sécrétions génitales (198).

Plus de 200 types de papillomavirus ont été identifiés et le génome de 118 d'entre eux a été entièrement séquencé, parmi lesquels on retrouve 96 PV humains et 22 PV animaux (199).

Environ 40 types de PVH peuvent infecter le tractus génital. Parmi ces types, les PVH 6, 11,

16 et 18 sont très fréquemment retrouvés dans les lésions génitales de la femme. On distingue les PVH à bas risque, non oncogènes, habituellement responsables de condylomes acuminés (principalement les PVH 6 et 11) et les PVH à haut risque, ou à potentiel oncogène, à l'origine de lésions précancéreuses puis cancéreuses (principalement les PVH 16 et 18).

I.2. Mode de transmission et épidémiologie

Nous aborderons dans cette partie, les modes de transmission du virus (I.2.1). Dans un deuxième temps nous traiterons de son épidémiologie (I.2.2).

I.2.1. Mode de transmission

La transmission du PVH se fait essentiellement par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse (200). Tout acte sexuel, même sans pénétration peut entraîner une transmission du virus, et ce souvent lors des premiers rapports sexuels (201).

Les PVH ont pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens pluristratifiés. Ils arrivent à leur cible grâce à une ouverture de cet épithélium (micro- ou macro-traumatisme), La transmission sexuelle se fait quant à elle principalement par contact direct entre muqueuses génitales (202). L'utilisation du préservatif, ne représente pas de barrière efficace contre la transmission du virus, on a néanmoins évalué que l'utilisation systématique de ce moyen de protection diminuait de 70% l'incidence de l'infection (203).

I.3. Le PMH et le cancer du col de l'utérus

En 2008, le cancer du col de l'utérus était chez les femmes, le cancer le plus répandu dans le monde. Sur les 530 000 nouveaux cas apparaissant chaque année, on estime que 85% d'entre eux sont diagnostiqués dans les pays les moins développés (204), de même le cancer du col de l'utérus a entraîné 275 000 décès, dont 88% dans ces pays-là (205).

L'infection par le PVH est retrouvée dans 99,7% des cas de cancer du col de l'utérus (206). Plusieurs types d'infection au PVH augmentent de façon significative le risque de lésions précancéreuses pouvant dégénérer en cancer. Dans 70% des cas, ces lésions sont associées à une infection provoquée par les 2 types PVH-18 et PVH-16 (207). La vaccination contre le PVH, et plus particulièrement contre les types 16 et 18, diminue de façon significative l'incidence du cancer du col de l'utérus en diminuant l'incidence de l'infection. Les vaccins disponibles contre le PVH depuis 2006, ont une efficacité supérieure à 90% dans la prévention de lésions précancéreuses associées au PVH-16 et PVH-18 (208, 209).

L'incidence du cancer du col de l'utérus en France est estimée à 2 810 nouveaux cas par an (210). Il est ainsi le 10ème cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 998 en 2011, ce qui le place au 13ème rang des causes de décès par cancer chez la femme en 2011.

L'épidémiologie des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales est peu documentée en France. Leur progression vers un carcinome est rare. Les cancers vulvaires et vaginaux demeurent rares et représentent respectivement 3% et moins de 2% des cancers gynécologiques. La prévalence et l'incidence des verrues génitales sont difficiles à apprécier. Selon les estimations, en France l'incidence annuelle des condylomes serait de 107 nouveaux cas pour 100 000 habitants (211). Ces lésions, bien que ne mettant pas en jeu le pronostic vital des patients, ont une répercussion importante sur leur qualité de vie.

La réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies :

- poursuivre la réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 2,5% par an, et notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 69 ans (212) ;
- Améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers (213).

La vaccination contre les PVH oncogènes peut constituer une réponse à ce besoin, en complément d'une optimisation du dépistage du cancer du col sur l'ensemble du territoire. En effet, bien que l'amélioration du taux de couverture du dépistage se poursuive depuis 1995, il n'est que de 58,5% en 2007- 2009 (214) ce qui reste encore loin, notamment dans certaines catégories socioprofessionnelles, des 80% requis par l'objectif (215).

II. Généralité sur le GARDASIL et la vaccination contre le PVH

Le GARDASIL est un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les PVH de génotypes 6, 11, 16 et 18. Ce vaccin, développé par les laboratoires Merck et commercialisé et distribué en Europe par les laboratoires Sanofi-Pasteur MSD, a obtenu son AMM le 20 septembre 2006, et a été mis sur le marché en novembre 2006, avec à cette période, un remboursement à hauteur de 65%.

Nous commencerons par une revue des indications du GARDASIL (II.1), de son efficacité (II.2.) ainsi que des effets indésirables (II.3.), nous finirons notre description par un retour sur la réglementation en vigueur concernant la vaccination contre le PVH (II.4.).

II.1. Indications

Le GARDASIL est un vaccin indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des :

- lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (PVH) ;
- verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types de PVH spécifiques.

Il est à noter par ailleurs que le RCP de GARDASIL du 1er août 2011 mentionne dans la rubrique 5.1 des indications qui ne sont pas prises en compte à ce jour par le HCSP chez les femmes de 24 à 45 ans et chez les hommes de 16 à 26 ans (verruës génitales).

Le GARDASIL doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

II.2. Efficacité

Le GARDASIL constitue une prévention primaire destinée à éviter à court et à moyen termes la morbidité liée aux dysplasies de haut grade du col de l'utérus et de la vulve. Il permet de même la prévention des verrues génitales externes.

Son effet préventif sur la survenue des cancers du col de l'utérus, non démontré actuellement et dans la limite d'environ 70% d'entre eux (les papillomavirus humains de types 16 et 18 n'étant impliqués que dans 70% des cancers du col de l'utérus), ne sera manifeste qu'à long terme puisque l'on estime que le délai entre l'infection à papillomavirus humain et l'apparition d'un cancer invasif est de l'ordre de 15 à 25 ans.

La mise en route de la vaccination doit s'accompagner de la mise en place d'un dépistage organisé des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (prévention secondaire) par frottis cervico-utérin, sur l'ensemble du territoire.

Le GARDASIL prévient l'apparition de lésions précancéreuses du col de l'utérus (dysplasies de haut grade du col de l'utérus CIN 2/3), des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes dues aux Papillomavirus Humains de types 6, 11, 16 et 18.

II.3. Effets indésirables

Nous aborderons dans cette partie les effets indésirables du GARDASIL (II.3.1.), nous reviendrons par la suite sur la pharmacovigilance mise en place dans le cadre d'un plan de gestion de risques imposé (II.3.2.).

II.3.1. Effets indésirables connus

Les effets indésirables figurant sur le RCP du GARDASIL sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 4).

Classe de Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Indéterminée	Cellulite au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Purpura thrombopénique idiopathique, adénopathie
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation de vertige, syndrome de Guillain-Barré, syncope parfois accompagnée de mouvements tonico-cloniques
	Indéterminée	Nausées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements
	Indéterminée	Douleur des extrémités
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgies, myalgies
	Indéterminée	Au site d'injection: érythème, douleur, gonflement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre Au site d'injection: ecchymose, prurit
	Indéterminée	Asthénie*, frissons*, fatigue*, malaise*

Tableau 4 : Résumé tabulé des effets indésirables du GARDASIL

II.3.2. Pharmacovigilance et plan de gestion de risque

En 2008, l'AFSSAPS a mis en place un plan de gestion de risque européen (216), en complément de la pharmacovigilance classique, qui comprend :

- a) la réalisation d'une étude observationnelle de sécurité conduite aux États-Unis, qui suivra 44 000 sujets jusqu'à 6 mois suivant la vaccination. Les objectifs sont de surveiller et d'évaluer les effets indésirables à court terme, y compris chez la femme enceinte ;
- b) la réalisation d'une étude observationnelle en Europe pour le suivi à long terme avec le registre nordique du cancer (5500 patientes vaccinées suivies de 10 à 14 ans), et dont les objectifs sont l'évaluation de l'efficacité et de l'immunogénicité du vaccin et l'identification des signaux attendus et inattendus (sécurité à long terme), y compris chez la femme enceinte ;
- c) La réalisation d'une autre étude observationnelle réalisée en Norvège qui permettra de mesurer l'impact de la vaccination avec GARDASIL® et de décrire et évaluer le profil de tolérance en cas d'exposition pendant la grossesse ;
- d) la mise en place de registres de grossesses (opérationnels aux États-Unis, au Canada et en France) afin de mieux décrire et analyser le profil de tolérance du vaccin chez les femmes exposées par inadvertance dans le mois précédant la conception et à tout moment de la grossesse.

En complément du PGR européen et afin de mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation, l'Afssaps a initié un PGR national adapté avec :

- une surveillance proactive de l'ensemble des événements post vaccinaux assurée par le CRPV de Bordeaux ;
- un suivi du registre national des grossesses confié au CRPV de Lyon ;
- la participation d'un groupe national référent mis en place par l'Afssaps, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé notamment, si nécessaire, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés (au réseau national des 31 CRPV et au laboratoire), et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin ;
- la réalisation avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts) d'une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes entrant dans le cadre des Affections de Longue Durée (ALD) sur l'ensemble de la population cible recommandée par le HCSP.

L'analyse du dernier plan de gestion de risques (juillet 2011) (217) nous révèle deux faits importants, l'un relatifs aux degrés de suivi des recommandations concernant la vaccination contre le PVH, l'autre à l'analyse des notifications provenant des centres de pharmacovigilance régionaux, notamment celles signalant une maladie auto-immune.

Jusqu'à décembre 2010, près de 4 millions de doses ont été délivrées. On estime qu'environ 1,5 millions de jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées. Les données d'utilisation disponibles indiquent que 92% des prescriptions sont réalisées aux âges recommandés, dont plus de la moitié chez des jeunes filles âgées de 15 ans ou moins (218). En décembre 2010, 70% des prescriptions concernaient des jeunes filles de moins de 17 ans.

En décembre 2010, plus de 1700 notifications ont été recueillies et analysées. Près de 82% d'entre elles concernaient des effets indésirables connus bénins et transitoires.

Le nombre total de manifestations auto-immunes recueillies (démýélinisations aiguës centrales, arthrites, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant et thrombopénies) reste faible et inférieur à celui attendu dans la population générale (sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles). L'analyse de chaque cas déclaré n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre la vaccination et les complications observées.

II.4. La vaccination contre le PVH

Nous aborderons dans cette partie la réglementation en vigueur concernant la vaccination contre le PVH (II.4.1.), le taux de couverture vaccinale (II.4.2.), et nous finirons par l'analyse du taux de couverture du dépistage du PVH (II.4.3.).

II.4.1. La réglementation en vigueur de la vaccination contre le PVH

La vaccination contre le papillomavirus, est basée sur un régime recommandé.

Un avis du CSHP datant du 09 mars 2007 (219), émet les premières recommandations pour le vaccin quadrivalent GARDASIL, à savoir :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection PVH ;
- que le vaccin soit proposé aux jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Le choix de ces cibles s'était alors basé sur (220) :

- l'âge des premiers rapports sexuels. Cet âge était en moyenne de 17,5 ans chez les filles. Environ 3 % des femmes déclaraient avoir eu des relations sexuelles avant l'âge de 14 ans ;
- les incertitudes concernant la durée de protection. Le recul n'était alors que de cinq ans et la crainte était de se voir contraint à recommander ultérieurement des rappels à des personnes qui n'auraient pas encore été exposées au risque ;
- l'absence d'études autorisant des co-administrations.

Les seules données disponibles à l'époque concernaient la co-administration de GARDASIL® et de vaccins contre l'hépatite B.

Une auto saisine (221) du HCSP en 2012 conduit à la réalisation d'un avis (222) relatif à la recommandation concernant l'âge de vaccination, qui a été avancée de 14 ans à 11ans, les données ayant motivé cet avancement sont (223) :

- la parution de données récentes en faveur de la persistance à long terme des anticorps protecteurs ;
- le fait que l'immunogénicité des vaccins contre PVH est meilleure lorsque qu'ils sont administrés avant 15 ans ;
- le fait d'administrer le vaccin à des personnes plus âgées augmente le risque de survenue de maladies auto-immune ;
- la possibilité de les administrer avec d'autres vaccins recommandés (comme le dTPca programmé à 11 ans).

II.4.2. Taux de couverture vaccinale

En France, le taux de couverture vaccinale (schéma vaccinal complet) a été estimé à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie au 31 décembre 2009 (224). Il était de 33,3% en moyenne chez les jeunes filles nées en

1993 et de 23,7% chez les jeunes filles nées en 1994. La majorité de jeunes filles débutent la vaccination à l'âge de 15 ans ou plus tard. Le taux de couverture de la population de rattrapage (15-23 ans) au 31 décembre 2009 est au maximum et pour les 3 doses de 35,6% dans la cohorte des jeunes filles nées en 1992 (15 ans en 2007) et diminue régulièrement avec l'âge (14,6% pour les jeunes filles âgées de 18 ans en 2007 et 1,8% pour les femmes âgées de 23 ans en 2007).

II.4.3. Taux de couverture du dépistage du PVH

L'estimation du taux de couverture par frottis cervico-utérin (FCU), est basée sur les données de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie chez les femmes de 25 à 65 ans.

Les dernières données d'évolution disponibles (225), transmises par l'InVS avant publication par la DGS/ DRESS, indiquent un léger accroissement des taux de dépistage entre 2004-2006 et 2005-2007 pour toutes les classes d'âge (tableau 5).

Globalement, 58,5% de ces femmes étaient dépistées par FCU pour la période 2007-2009 contre 57,0% pour la période 2004-2006.

	2004-	2005-	2007-	
Classe d'âge	2006	2007	2006-2008	2009
25-34 ans	56,3	58,0	58,4	59,6
35-44 ans	65,7	65,3	66,2	67,1
45-54 ans	58,5	58,9	59,0	60,1
55-65 ans	45,6	46,0	46,0	46,4
25-65 ans	57,0	57,4	57,7	58,5

Tableau 5: Taux de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à 65 ans pour les périodes 2004-2006 à 2007-2009 (en%) en France métropolitaine.

Jusqu'en 2009, seuls 4 départements avaient une organisation de dépistage du cancer du col. En Alsace, où le dépistage a été organisé depuis 1994 dans le Bas-Rhin et en 2011 dans le Haut-Rhin, la couverture du dépistage était respectivement de 71% et 68,5% pour la période 2003-2005 (226).

Depuis 2010, des expériences pilotes de dépistage organisé ont été lancées dans 13 départements (Haut-Rhin, Bas-Rhin, Isère, Martinique, Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion, Val-de-Marne).

III. Evolution de la réglementation du contrôle promotionnel des vaccins

L'Article L5122-6 du CSP réglemente la publicité des vaccins destinée au grand public, cet article a connu plusieurs modifications au fur et à mesure de sa mise en application et remise en cause par différentes instances et organismes. Nous aborderons dans cette partie les lois ayant modifiées l'article L5122-6 du CSP (III.1.), les différents avis du CHSP à l'origine de ces modifications (III.2.).

III.1. Les Lois ayant modifiées l'article L5122-6 du CSP

Nous aborderons dans cette partie les différentes lois ayant modifiés l'article L5122-6 du CSP réglementant la publicité des vaccins destinés au grand public : la loi du 19 décembre 2007 (III.1.1.), la loi du 21 juillet 2009 (III.1.2.), la loi du 29 décembre 2011 (III.1.3.).

III.1.1. La loi du 19 décembre 2007 (227)

Cette loi a introduit la possibilité de l'organisation de campagnes de promotion audiovisuelle de la vaccination en ces termes : « *Sauf pour les campagnes vaccinales institutionnelles, les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins obligatoires ou recommandés, sous la forme de messages télévisuels ou radiodiffusés, ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires que le Haut Conseil de la santé publique détermine en prenant en compte les caractéristiques de tels messages publicitaires audiovisuels.* »

III.1.2. La loi du 21 juillet 2009 (228)

La loi du 21 juillet 2009 à l'article 110, modifie l'article L 5122-6 du CSP, mais ne va pas jusqu'à interdire la publicité tel que proposé par le sénat (cf. III.2.1.), en effet cette modification porte seulement sur les mentions minimales obligatoires : « *Sauf pour les campagnes vaccinales institutionnelles, les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires in extenso facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire et sans renvoi, que le HCSP détermine sur la base de ses avis.* » .

III.1.3. La loi du 29 décembre 2011

La loi du 29 décembre 2011 à l'article 29, apporte d'importantes modifications dans la réglementation des publicités de vaccins à destination du public, en effet et selon les nouvelles dispositions de l'article L 5122-6 les campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour ces vaccins ne sont autorisées que si: « *...ils figurent sur une liste de vaccins établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du HCSP.* » .

L'Arrêté du 28 septembre 2012 (230) vient par la suite définir la liste de campagnes publicitaires non institutionnelles autorisées.

Toute publicité auprès des professionnels de santé pour des vaccins est assortie, de façon clairement identifiée et sans renvoi, des recommandations in extenso de l'avis du Haut Conseil de la santé publique (231). Les règles de présentation des mentions minimales obligatoires définies par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) (232).

III.2. Les avis du HCSP concernant la réglementation de la publicité grand public des vaccins

Nous aborderons dans cette partie les différents avis du HCSP datant du 17 octobre 2008 (III.2.1.) et 16 février 2012 (III.2.2.) concernant la réglementation de la publicité grand public pour les vaccins.

III.2.1. Avis du HCSP du 17 octobre 2008

Dans son avis du 17 octobre 2008 (233), le haut conseil prend position concernant les campagnes de promotion non institutionnelles de la vaccination, destinées au grand public en ces termes : *«Le Haut Conseil de la santé publique déplore que les firmes productrices de vaccins soient autorisées à faire des publicités télévisuelles ou radiodiffusées pour le grand public ».*

Cette prise de position survient après que la loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour l'année 2008 ai, par son article 73, autorisé et posé certaines conditions pour la diffusion radio-télévisuelle des publicités pour les vaccins (cf. III.1.1). Cette prise de position du Haut Conseil, intervient à l'occasion de la publication par ce même conseil des mentions minimales obligatoires pour les messages publicitaires télévisuels et radiodiffusés sur les vaccins contre les papillomavirus.

Le projet de loi sénatorial visant à interdire la publicité grand public pour les vaccins (234)

Vingt-quatre sénateurs, soit l'ensemble du groupe « communiste, républicain, citoyen et des sénateurs du parti de gauche », ont déposé le 15 janvier 2009 une proposition de loi visant à la suppression de la publicité pour les vaccins auprès du public.

Pour argumenter cette proposition, les élus se sont basés sur l'avis du HCSP datant du 17 octobre 2008, et n'ont pas hésités à commenter la campagne publicitaire audiovisuelle du GARDASIL comme suit : *« Ces spots publicitaires financés par l'industrie pharmaceutique et diffusés très largement sur nos écrans télévisés et de cinéma au cours de l'année 2008 mettent en scène des femmes de tout âge et encouragent de façon insidieuse les mères à protéger leurs filles contre le cancer du col de l'utérus. Jouant ainsi sur la peur et la*

culpabilité des parents vis-à-vis de leurs enfants, le laboratoire pharmaceutique présente le vaccin comme le remède absolu contre le cancer du col de l'utérus. »

On ne peut s'empêcher de faire une analogie avec le cas du vaccin contre l'hépatite B concernant la terminologie choisie de « peur ». En effet, et comme nous avons pu le voir dans le chapitre (II.2.2.2.), des extraits de documents internes provenant des laboratoires Pasteur-Merieux insistaient sur la nécessité de jouer sur la peur de la transmission de l'hépatite B, pour encourager la vaccination contre le VHB.

L'autre point avancé dans l'argumentaire du groupe de sénateur est le défaut de présentation du vaccin contre le PVH, présenté comme « remède absolu ». Sur ce point, les sénateurs n'hésitent pas à revenir sur l'avis de la HAS datant de 2007 et à s'appuyer sur des travaux de recherche de *l'Institut for rationel farmakoterapi* danois, pour nous donner son appréciation du bénéfice de la vaccination contre le PVH : « ... *la véritable prévention du cancer du col de l'utérus relève bien plus d'une campagne nationale en faveur de son dépistage, dont on sait qu'il peut prévenir 90 % des cas et des décès que d'une vaccination qui ne peut prévenir que 70 % des cancers pendant une période incertaine principalement chez les adolescentes n'ayant pas encore eu de relations sexuelles.* »

Les sénateurs par ailleurs reviennent sur les origines de l'autorisation de la publicité audiovisuelle pour les vaccins, qui était alors autorisée dans le but d'assurer une plus grande efficacité des dépenses de l'assurance maladie, cette efficacité dans la maîtrise des dépenses est jugée par la suite comme étant que « très relative ». Le groupe sénatorial n'hésite pas sur ce point à émettre une appréciation négative du Bénéfice/Cout du vaccin contre le PVH « *En effet, du fait de l'insuffisance constatée du vaccin, le laboratoire qui le commercialise recommande très fortement le dépistage. Dès lors, on peut craindre un progrès très marginal pour un coût très élevé (406,77 euros par vaccination) entre le groupe des femmes bien dépistées et le groupe des femmes bien dépistées et vaccinées.* »

Cette proposition de loi a été rendue par la suite caduque (235).

III.2.2. Avis du HCSP du 16 février 2012 et 25 mai 2012

Après l'introduction de la LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 29 modifiant l'article L 5226 du CSP (cf. III.1.3.) le HCSP a été amené à se prononcer sur la liste de vaccins pouvant faire l'objet d'une publicité à destination du grand public.

Dans ces avis le Haut Conseil « *ne propose pas à ce jour de liste de vaccins qui pourraient faire l'objet de campagnes publicitaires non institutionnelles* » préférant ainsi proposer de « *contribuer à la mise en place de procédures permettant des actions de communication indépendantes des firmes. Celles-ci nécessiteraient la consultation d'un panel de personnes*

représentant les différents acteurs de la vaccination incluant les associations d'usagers et les professionnels de santé, ceci en fonction de critères définis par le HCSP. ».

On ne peut cacher notre étonnement quant à l'incapacité manifeste du HCSP d'émettre une recommandation concernant la liste de vaccins pour lesquels une publicité grand public serait possible. Pour argumenter cette position le Haut Conseil se base sur les points suivants :

- son avis du 17 octobre 2008, où il prend une position critique, concernant la possibilité offerte aux compagnies pharmaceutiques d'émettre des campagnes audiovisuelles destinées au grand public pour la promotion de leur vaccin ;
- Un courrier adressé au DGS en date du 31 janvier 2011, et en réponse à une saisine de ce dernier relative au champ des indications thérapeutiques pouvant figurer sur les publicités de vaccins, où les présidents du HCSP, de la Commission spécialisée des Maladies transmissibles et du CTV, réitéraient la « *réticence (du HCSP) à ce que les firmes commercialisant des vaccins soient autorisées à diffuser des publicités pour le grand public, télévisuelles ou radiodiffusées (avis du 17 octobre 2008) ainsi que des publicités imprimées.* » .

Le HCSP revient aussi sur les polémiques médiatiques françaises et l'absence d'études scientifiques d'impact de celles-ci sur l'utilisation des vaccins faisant l'objet de ces polémiques. Là aussi le parallèle existant avec les polémiques concernant la vaccination contre l'hépatite B nous paraît être évident, d'autres vaccinations par la suite ayant confirmés la méfiance du grand public à l'égard des campagnes de vaccinations, comme par exemple la campagne de vaccination contre le H1N1 mise en place en 2009 et non abordée dans notre travail.

Pour finir le HCSP revient sur des études (237, 238) réalisées en France comme ailleurs, confirmant l'image négative du grand public et des professionnels de santé à l'égard des compagnies pharmaceutiques, la conséquence de cette image pouvant être un impact négatif concernant l'adhésion des populations aux vaccins et vaccinations promus par ces mêmes compagnies.

IV. Conclusion de la quatrième partie

La promotion de la vaccination par le GARDASIL contre le PVH a été à l'origine d'une évolution réglementaire importante, qui verrouille la possibilité de destiner une publicité au grand public. En effet, la possibilité offerte aux compagnies pharmaceutiques de promouvoir la vaccination via des spots radiotélévisés ou audiovisuels, a très vite été conditionnée à l'approbation préalable du HCSP.

Une levée de bouclier rapide, provoquée par une publicité audiovisuelle du GARDASIL, nous démontre la volonté de l'autorité publique de ne plus autoriser des dérives telles que

celles observées lors de la campagne publicitaire de la vaccination contre l'hépatite B, et cela en soumettant toute possibilité de promotion destinée au grand public d'un vaccin, à une inscription sur une liste de vaccins autorisés, par arrêté du ministre chargée de la santé, après avis du HCSP.

CONCLUSIONS

L'analyse de la réglementation française entourant l'acte de vaccination et sa promotion, et de l'organisation des différentes autorités réglementaires intervenant dans le contrôle et la promotion de la vaccination, nous a permis de juger de l'important maillage réglementaire venant instituer, promouvoir, et contrôler la vaccination en France.

L'analyse de l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France et dans le monde, a poussé l'autorité publique à analyser de façon très précise, la possibilité d'un mouvement réglementaire qui pourrait permettre une meilleure prise en compte du bénéfice/ risque du vaccin, sans que cela n'entraîne de conséquences en terme de santé publique. Pour ce faire, différents comités habilités, ont eu pour objectif de déterminer le bénéfice de l'arrêt de l'obligation vaccinale et son impact sur la diminution de l'apparition d'effets indésirables parfois graves, tel que l'ostéite ou l'ostéomyélite. D'autre part, l'analyse de l'expérience suédoise, qui avait connu la même évolution en 1975, a permis d'établir un scénario favorable quant à la possibilité d'apparition d'une augmentation des cas de tuberculose en France.

Le passage au régime de vaccination recommandée destinée spécifiquement aux populations provenant de régions à haut risque de contamination et de transmission, s'est basé sur les données épidémiologiques mondiales, mais aussi sur des données françaises provenant de l'office de l'immigration français. Cette spécification des populations à vacciner a introduit dans le débat une question centrale de dimension éthique, celle de cibler des populations vulnérables d'un point de vue socio-économique, au risque que cet acte de préservation de la

santé publique ne se transforme en acte stigmatisant une catégorie sociale défavorisée, pour juger de cette dimension, deux organismes, le CCNE et la HALDE, ont été chargés d'émettre des avis sur cette question.

Le traitement de l'évolution de la réglementation concernant la tuberculose, nous a permis de comprendre le système réglementaire mis en place en France dans son fonctionnement, mais aussi dans sa capacité à se projeter et à s'adapter à des données épidémiologiques actualisées. La réussite de ce passage, concrétisée par l'évolution positive dans l'apparition de nouveaux cas de la maladie en France, dénote de la qualité de la gestion de ce dossier par l'autorité publique et de l'efficacité des différentes autorités réglementaires.

L'étude de la question de la vaccination contre l'hépatite B quant à elle nous a permis d'identifier de graves lacunes, dans la gestion publique de ce dossier aux dimensions médiatiques importantes. En effet, l'interruption brutale de la campagne de vaccination dans les collèges, conjuguée à de graves écarts promotionnels de la part des compagnies pharmaceutiques commercialisant ces vaccins, a eu un impact important sur la couverture vaccinale en France concernant l'hépatite B. Les différents organismes, dépositaires de l'autorité publique, tels que l'Afssaps ou le HCSP, n'ont jamais cessés d'évaluer la relation de causalité existante entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques ; malgré l'absence d'augmentation significative de risque de survenue, démontré dans plusieurs études internationales, la perception négative de cette vaccination, par une partie de l'opinion publique, représente encore aujourd'hui, un frein important à cette vaccination en France.

La dernière partie de notre travail, nous a permis de comprendre l'évolution de la réglementation concernant la publicité non institutionnelle destinée au grand public. En effet la loi du 19 décembre 2007 vient ouvrir la possibilité d'adresser un message publicitaire audiovisuel ou radiodiffusé destiné au grand public. La campagne promotionnelle audiovisuelle du GARDASIL destiné au grand public et datant de 2008, pour la prévention de certains sous types du papillomavirus humain, a entraîné une levée de bouclier rapide, par le HCSP, mais aussi par un groupe sénatorial, qui, dans sa lecture de l'acte promotionnel de Sanofi-Pasteur MSD, n'a pas hésité à faire le parallèle avec la campagne de vaccination litigieuse contre le vaccin l'hépatite B. Cette levée des boucliers rapide a entraîné alors une modification de la loi introduite par la loi du 29 décembre 2011, qui soumet la possibilité d'une publicité non institutionnelle destiné au grand public, à une autorisation préalable dispensée par l'autorité en charge (le HCSP). L'étude de ce cas, nous a démontré avec beaucoup de clarté, la volonté de l'autorité publique de remédier au plus vite à toute possibilité de dérives, telles qu'observées pour certaines compagnies pharmaceutiques pour le vaccin contre l'hépatite B, afin que le scénario défavorable d'une couverture vaccinale

moindre, ne se reproduise pas concernant la vaccination contre le papillomavirus humain ou d'autres vaccinations.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi du 15 février 1902 relative à la protection de la santé publique, JO du 19 février 1902.
2. Les Tribunes de la santé. Po, Presse de Sciences. 2009/4 - n° 25, p. 129 à 129.
3. Torny D, Adsp , p. N° 71; Juin 2010
4. Floret D, 26ème journée du Groupe de Pathologie Infectieuse Ambulatoire, .., Président du CTV.
5. Bertrand A, Libertés individuelles et santé collective, INSERM U502. Rapport Final 2004.
6. Torny D, INSERM U502, Adsp , N° 71 juin 2010.
7. Loi du 25 juin 1938 tendant à rendre obligatoire la vaccination antidiphtherique, JORF du 28 juin 1938 page 7371.
8. Loi du 24 novembre 1940 instituant l'obligation de la vaccination antitetanique associée a la vaccination antidiphtherique, JORF du 26 novembre 1940 page 5828.
9. Loi n°64-643 du 1 juillet 1964 relative à la vaccination antipoliomyelitique obligatoire et a la répression des infractions a certaines dispositions du code de la santé publique.
10. Article 1386-7 du C. civ., modifié par Loi n°2004-1343 du 9 décembre 2004 - art. 29 JORF 10 décembre 2004.
11. Article 1386-4 du CSP, Créé par Loi n°98-389 du 19 mai 1998 - art. 1 JORF 21 mai 1998.
12. Article 1386-4 du CSP, Créé par Loi n°98-389 du 19 mai 1998 - art. 1 JORF 21 mai 1998.
13. Article 1386-9 du C. civ., modifié par Loi n°2006-406 du 5 avril 2006 - art. 2 (V) JORF 6 avril 2006.
14. Article 1386-7 du C. civ., créé par Loi n°98-389 du 19 mai 1998 - art. 1 JORF 21 mai

1998.

15. Créé par Loi 1804-02-07 promulguée le 17 février 1804.

16. Article 2226 du C. civ., Modifié par Loi n°2008-561 du 17 juin 2008 - art. 1.

17. Jurisprudence Mercier : Cass. Civ., 20 mai 1936, DP 1936, 1, p. 88.

18. JORF du 2 juillet 1964, page 5762.

19. Article 2, décret n°2002-638 du 29 avril 2002 relatif à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales, institué par l'article L. 1142-22 du code de la santé publique, JORF n°101 du 30 avril 2002 page 7792.

20. Article L.1142-1 du CSP, modifié par Loi n° 2009-526 du 12 mai 2009 - art. 112.

21. Créé par Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 - art. 98 JORF 5 mars 2002.

22. Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, Loi relative au respect du corps humain et loi relative au don à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, JORF n°174 du 29 juillet 1994 page 11024.

23. Article 8 de la Déclaration des droits de l'Homme et du Citoyen.

24. Goesel-Le Bihan V, Cahier du Conseil constitutionnel n° 22 (Dossier : Le réalisme en droit constitutionnel) – juin 2007.

25. Truchet D, Président de l'Association française de droit de la santé, publication sur le site de la Société Française de Santé Publique (SFSP), prestruchet, disponible sur : <http://www.sfsp.info/sfsp/agenda/documents/diaposBCG/prestruchet.pdf>.

26. Lettre circulaire du 26 avril 1998 relative à la pratique des vaccinations en milieu du travail par les médecins du Travail.

27. Article L. 3111-4 du Code de la santé publique, modifié par Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - art. 6 (V).

28. Article L.3111-4 du CSP, Modifié par Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 - art. 6 (V).

29. Bacle V, Pratique de la vaccination en santé du travail, Actualités Juridiques ISTNF - Novembre 2010.

30. Article R. 4426-6 du Code de la santé publique, créé par Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 - art. (V).

31. Cour de cassation, Arrêt du 2 avril 2003, pourvoi n° 00-21.768, Bulletin 2003 V N° 132 p. 130

32. Article R.231-62 du code du Travail Abrogé par Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 - art. 9 (V).

33. Cass. 2ème civ., 22 mars 2005, n° 03-30551.

34. Cass. 2ème civ., 25 mai 2004, n° 02-30981.
35. Article 1384 du C. civ. modifié par Loi n°2002-305 du 4 mars 2002 - art. 8 JORF 5 mars 2002.
36. Art. L. 3111-1 du CSP, LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF n°185 du 11 août 2004.
37. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, article 2.
38. Décret n° 2006-1677 du 22 décembre 2006 relatif à la répartition des missions d'expertise du Conseil supérieur d'hygiène publique de France entre le Haut Conseil de la santé Publique.
39. Site officiel du HCSP. Disponible sur le site : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Hcsp#72>
40. Arrêté du 1er février 2011 relatif aux commissions spécialisées, article 1, JORF n° 0033 du 9 février 2011.
41. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au comité technique des vaccinations, article 1, JORF n° 224 du 27 septembre 2007.
42. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au comité technique des vaccinations, article 3, JORF n° 224 du 27 septembre 2007.
43. Floret D, président du CTV, adsp n° 71 juin 2010.
44. Larousse Médical, 2006.
45. Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie, 13 mai 1987.
46. Gradmann C, Robert Koch and the pressures of scientific research, *Med Hist.* 2001 January et 1–32., 45(1):.
47. Tery G, Guérit-on la tuberculose ? Je sais tout, 1906, (7), 475-482.
48. BCG, the current vaccine for tuberculosis, Initiative for Vaccine Research (IVR), WHO.
49. Antoine D, Épidémiologie de la tuberculose en France : bilan des cas déclarés en 2008, *BEH* 27-28 / 6 juillet 2010.
50. Institut Pasteur-Inserm-Institut Pasteur Korea, communiqué de presse, Paris 19 novembre 2010.
51. World Health Organization Global tuberculosis control: WHO report 2010 Geneva: et 2010, disponible sur le site: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/.
52. Tomioka H, Development of antituberculous drugs: current status and future prospects; *Kekkaku.* Dec, 2006 et 81(12):753-74,
53. Wells WF, On airborne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei :. 611-8, s.l. : Am J Hyg , 1934 , Vol. 20.
54. Anonyme, disponible sur le site : <Http://www.sante.gouv.fr/generalites-sur-la-tuberculose.html#transmission>.
55. Global Tuberculosis Control, WHO Report 2011, disponible sur le site:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf.

56. Rapport OMS 2011 sur la lutte contre la tuberculose dans le Monde, disponible sur le site : http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr11_executive_summary_fr.pdf.

57. Evaluation du programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009, juin 2010, HCSP, http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20100607_evaluationpnlt2007-2009.pdf, consulté le 24 août 2013.

58. Article 71 de la Loi n° 2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales.

59. Guthmann JP, Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant depuis la levée de l'obligation vaccinale en France, Journées Nationale d'Infectiologie, Montpellier 11 juin 2010, disponible sur le site :

<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/partenariats/JNI2010-Guthmann.pdf>.

60. Guérin N, La vaccination par le BCG en France Historique et évolution jusqu'à la suspension de l'obligation vaccinale, adsp n° 60 septembre 2007

61. Figoni J, Impact des modifications des modalités de vaccination par le BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose en France en 2009, BEH 22 / 7 juin 2011.

62. Guthmann JP, Couverture vaccinale BCG en médecine libérale : premières données chez le nourrisson, sept mois après la levée de l'obligation vaccinale en France , Arch Pédiatr 2009;16(5):489-95.

63. Guthmann JP, Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France : enquête nationale 2009, Arch Pédiatr 2010 ;17(9):1281-7.

64. Registre des cas de tuberculose, Vus dans le cadre de la visite médicale de l'OIIF pendant l'année 2009, OFII Direction de la Santé Publique, disponible sur le site :

http://www.ofii.fr/IMG/pdf/Registre_des_cas_de_tuberculose_vus_par_l_OFII_en_2009.pdf.

65. Figoni J, Les cas de tuberculose déclarés en France en 2009, disponible sur le site :

http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7102

66. Avis relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L.3112-1, R.3112-1 C et R.3112-2 du Code de la Santé Publique, disponible sur le site :

http://hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100305_BCG.pdf.

67. Menzies D, Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007 et 11(6):593-605.

68. Seidler A, Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. Respiration. 2005 Jul-Aug;72(4):431-46.

69. Cochet A, Tuberculose dans les maisons d'arrêt d'Ile de France. Enquête prospective, 1er

- juillet 2005-30 juin 2006. Institut de veille sanitaire, septembre 2007, disponible sur le site : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/tuberculose_idf/tuberculose_idf.pdf.
70. La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie actuelle ? Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Conférence d'expert, décembre 1994 – Paris, disponible sur le site : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/mmi/mmi_franc/CONFCONS/Tuberc.htm.
71. Manuel Clinique TB/HIV, WHO, juin 2005, disponible sur le site : http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546344_fre.pdf.
72. Liste des actes et prestations - ALD n°29 – Tuberculose maladie, juillet 2011, disponible sur le site : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actualisationlap_tuberculose__web_.pdf.
73. Avis de la commission de transparence, Vaccin BCG SSI, HAS, 29 septembre 2004.
74. Avis de la commission de transparence, Vaccin BCG SSI, HAS, 5 octobre 2011.
75. Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants, SFSP, 13 décembre 2006, disponible sur le site : <http://www.sfsp.info/sfsp/infos/documents/RapportBCGVF.pdf>.
76. Loi n°50-7 du 5 janvier 1950 rendant obligatoire pour certaines catégories de la population la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, JORF du 6 janvier 1950 page 198.
77. JO, Décret n°52-247 du 28 février 1952 AJOUER DATE DE PUBLICATION AU.
78. Article 12, Décret n°52-247 du 28 février 1952, Abrogé par Décret 2003-462 2003-05-21 art. 5 JORF 27 mai 2003.
79. Bénézet-Andreotti (1984), p. 46.
80. La vaccination par le BCG devient obligatoire, Rev. Patho. Comparée 46 (1949), 285-7.
81. Fiche information produit, disponible sur le site : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2263059ead14a4c0cfec4bb1f6def656.pdf
82. Lettre aux professionnels de santé, Campagne d'information sur les complications loco-régionales consécutives à la vaccination BCG, Afssaps, novembre 2007, disponible sur le site : <http://www.alainmyofasciite.com/Articles/dossier%202007/lp%20%2011%202007.pdf>.
83. Commission nationale de Pharmacovigilance, Compte rendu de la réunion du mardi 28 Novembre 2006, janvier 2007, disponible sur le site : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/617ed194bbe7608b14153b7b8f3ac688.pdf.
84. Romanus V, Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis,

Euro Surveill. 2006 et 11(3):14-7.

85. Böttiger M, Tuberkuloskontrollen i Sverige-ett förslag (Tuberculosis Control in Sweden – a proposal, in Swedish). Läkartidningen. 1986 et 1593-1600, 83:.

86. Böttiger M, Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences in Sweden. Acta Paediatr Scand. 1982 May et 71(3):471-8.

87. Romanus V, The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989, Tuber Lung Dis. 1992 Jun;73(3):150-61.

88. Trnka L . Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. Tuber Lung Dis. Et 167-72, 74 1993, :.

89. Romanus V, Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. Et 32-5., 65: 1990,.

90. Romanus V, The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tuber Lung Dis. 1992 et 150-61, 73:.

91. Avis du CTV/CSHP relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, séances du 9 mars 2007.

92. Expertise collective de l'Inserm sur la tuberculose, 2004, rapport téléchargeable sur le site de l'INSERM : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>.

93. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009, Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose, juillet 2007.

94. Blanc FX, Levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants : recommandations issues de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006 , Info Respiration N° 78, mars 2007

95. Circulaire N° DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et Adolescents,.

96. Avis du CTV/CSHP, Relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, séances du 9 mars 2007.

97. Circulaire N°DGS/RI1/2008/275 du 13 août 2008 relative à l'application de la recommandation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents exposés au risque de Tuberculose.

98. Fassier JB, Actualités vaccinales chez les personnels de santé, Société de Médecine du Travail de Lyon, Vendredi 18 juin 2010

99. Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, Avis n°92, Avis sur le dépistage de la tuberculose et la vaccination par le BCG.

100. Délibération n°2006-195 du 18 septembre 2006, HALDE.

101. Ganem D, Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences, n engl j med 350 et 11.

102. Marion PL, Use of animal models to study hepatitis B viruses. *Prog Med Virol*, 1988 et 35:43-75.
103. Barker LF, Hepatitis B virus infection in chimpanzees: titration of subtypes. *J Infect Dis* 1975 et 132.
104. Dane DS, Virus- like particles in the serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* Volume 295, Issue 7649, 4 April 1970, Pages 695–698.
105. Ganem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. *Curr Top Microbiol Immunol* et 168:61-83 1991,
106. Robinson WS, The virus of hepatitis, type B. *N Engl J Med* 1976 et 1168-75, 295:.
107. Summers J, Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975 et 72:4597-601.
108. Kao J-H. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jun;17(6):643-50.
109. Ganem D, Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*, 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2923-69.
110. Extrait du Comité restreint Plan national Hépatites2009-2012 – Fiche VHB –Novembre 2012, disponible sur le site : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf.
111. Pawlotsky JM et Dhumeaux D, D. Hépatite B. Sèvres : Editions EDK 2009.
112. Hépatite B, Aide-mémoire N°204, Juillet 2013, consulté le 09 aout 2013, disponible sur le site : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>
113. Numéro thématique - Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives, BEH thématique 20-21 / 19 mai 2009
114. Article R 31113-3 du CSP, du décret n°99-362 du 6 mai 1999.
115. Antona D, Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007.
116. Extrait du Guide des Vaccination 2012, Direction Générale de la Santé-CTV, Vaccination contre l'hépatite B, INPES Editions.
117. Wright TL, Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *The Lancet*, Volume 342, Issue 8883, Pages 1340 - 1344, 27 November 1993.
118. Wands JR, Prevention of hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1567-70.
119. . Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61, 1988:1942-56.
120. Hollinger FB, Hepatitis B Virus. In: Knipe DM et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed.

- Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2971-3036.
121. Global Alert and Response (GAR), WHO, disponible sur le site:
http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/world_hepatitis_day/question_answer/en/.
122. Robinson WS. Hepatitis B viruses. General Features (human). In: Webster RG and Granoff A, eds. *Encyclopedia of Virology*, London, Academic Press Ltd, 1994:554-569.
123. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B vaccine, 1998, disponible sur le site: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/hepqafn.htm>.
124. Zuckerman JN, Vaccination against hepatitis A and B: developments, deployment and delusions, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 19, no 5, 2006, p. 456-9.
125. Mahoney FJ, Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:158-182.
126. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995:1406-1439.
127. Guide des vaccinations, Édition 2012, DGS/CTV, Edition INPES, disponible sur le site: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>.
128. A. Fromont, Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française, *Revue Neurologique*.
129. Le Page E, Physiopathologie, épidémiologie, et génétique de la SEP. *Neuropsych 2000* et 15:171-6.
130. Vass K, Quality of life among MS patients in Austria: results of a nationwide survey. *Rev Neurol* 2000 3:3S170,
131. Patti F, Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003; 211:55-62.
132. Coufavreux, Relapse and progression of disability in multiple sclerosis. *New England J. Med.*, 2000, 343, 1430-8.
133. Trapp, Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England J. Med.*, 1998, 338, 278-85.
134. Cabre P, Pathogénie de la sclérose en plaques. In *Affections démyélinisantes*, Doin eds, 1999, 135-148.
135. Werring D, the pathogenesis of lesions and normal appearing white matter changes in multiple sclerosis. A Serial diffusion MRI. *Brain*, 2000, 123, 1667-76.
136. Rapport d'investigation exploratoire, Investigation menée par Myofasciite à macrophages, mars 2001, disponible sur le site :
http://www.invs.sante.fr/publications/myofasciite/rapport_myofasciite.pdf.
137. BOAZIS M, Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques : bilan des dernières

études épidémiologiques, Journal de Pharmacie Clinique. Volume 21, Numéro 4, 228-35, Décembre 2002.

138. Protocole Etude Epidémiologique Exploratoire De La Myofasciite A Macrophages, disponible sur le site :

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/981064779d21c28194ff9c812cae816a.txt

139. Organisation mondiale de la santé. Sécurité des vaccins. Comité consultatif pour la sécurité des vaccins. Relevé Épidémiologique Hebdomadaire 337-40, 74 : 1999.

140. Lettre circulaire DGS/PGE/1 C n° 368 du 15 juin 1982, publiée au BO n° 28 du 14 août 1982.

141. Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France. Version définitive du 15 février 2002, disponible sur le site :

http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officiels/vaccins/dartigues.pdf,.

142. Calendrier vaccinal, N°52/1986, BEH.

143. Modifié par Loi n°91-73 du 18 janvier 1991 - art. 1 JORF 20 janvier 1991. Abrogé par Ordonnance 2000-548 2000-06-15 art. 4 I JORF 22 juin 2000,.

144. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999 et 351-66, 12 :.

145. Van Damme P. Prevention and control of hepatitis B in the community. Communicable Disease Series no 1, Jacquain Ltd Editions, Edegem, Belgique, 1996.

146. Margolis HS, Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Sem Liv Dis 1991 et 11:84-92.

147. Denis F, Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie, Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) 149-158.

148. 45e World Health Assembly – Expanded Programme on Immunization and Vaccine Quality. Progress Report by the Director General A45/8, 9 April 1992, WHO, Geneva.

149. Expertise Collective INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997.

150. Avis Du Comité Technique Des Vaccinations Et Du Conseil Supérieur D'hygiène Publique De France Section Maladies Transmissibles, concernant la vaccination contre l'hépatite virale B, séance du CTV du 14 septembre 2004.

151. Guide des Vaccination 2012, Direction Générale de la Santé-CTV, Vaccination contre l'hépatite B, INPES Editions.

152. Levy-Bruhl D, Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination, contre l'hépatite B , Bulletin

Epidémiologique Hebdomadaire, n° 9, 1999.

153. Baltagi J, Médecin inspecteur, actualité et dossier en santé publique n° 20 septembre 1997.

154. Goudeau A, incidence and prevalence of hepatitis B in France, Vaccine. 1995;13 Suppl 1:S22-5.

155. Denis F, le groupe d'étude multicentrique. Prévalence de l'AgHBs chez près de 21 500 femmes enceintes. Enquête de 12 CHU français. Pathol Biol 1994 ; 42 (5) : 533-8.

156. Flahaut A, Years surveillance of hepatitis A and B in general practice in France. Euro Surveill 1997 ; 2 : 56-7.

157. Antona D, Épidémiologie de l'hépatite B en France, Virologie. Volume 14, 23-34, juillet 2010.

158. Brice J, programme de valorisation de la vaccination contre l'hépatite B dans les collèges, BEH N°1/ 1995 du 25 avril 1995.

159. Loi n°89-486 du 10 juillet 1989 d'orientation sur l'éducation.

160. SKB (Laboratoire smithkline Beecham)/SOFRES. In : Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B, le bilan au 31/12/97. SKB Eds, 1998.

161. Rapport Fait Au Nom De La Commission Des Affaires Culturelles, Familiales Et Sociales Sur La Proposition De Résolution (n° 2930) de M. André ASCHIERI.

162. Giacometti E, La sante publique en otage. Albin Michel, 2001.

163. Coignard S. Vaccin contre l'hépatite B. Dans les coulisses d'une bataille d'experts. Le Point.

164. [Http://www.youtube.com/watch?V=8tmkhtg6ffc](http://www.youtube.com/watch?V=8tmkhtg6ffc).

165. Foucras L, Le dossier noir du vaccin contre l'hépatite B. Eds Rocher, 2004.

166. Petitnicolas C, Hépatite B : la justice condamne le vaccin. Le Figaro. 4 mai 2001.

167. Avis du CTV/CSHPF, séances des 17 et 23 juin 1998, BEH n°31/1998 du ' aout 1998.

168. Hépatites B et C : aspects épidémiologiques et prévention en Ile-de-France. Bulletin de santé épidémiologique en Ile-de-France, Juillet 2001.

169. Denis F. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie, Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) 149–158.

170. Bilan de la campagne de vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire 1996-1997. ENSM. Assurance maladie des salariés, 1998.

171. Evaluation de la couverture du programme de vaccination hépatite B dans les collèges. Bull Epidémiol Hebd 1997 et 225-27, 51.

172. Baltagi J, La vaccination des élèves de sixième des collèges contre l'hépatite B. Actualité et Dossier en Santé Publique 1997, 20 : 7-1 0.

173. Antona D, L'hépatite B en France : aspects épidémiologiques et stratégie vaccinale, disponible sur le site : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3713.
174. Dossier thématique. Infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B. Données épidémiologiques, disponible sur le site : <Http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitesvirales>.
175. Denis F. Evolution des stratégies vaccinales contre le VHB en France, pays de faible endémie, Source INSERM.
176. Extrait du : Vaccinations chez les soignants des établissements de soins de France 2009, Couverture vaccinale, connaissances et perceptions vis-à-vis des vaccinations. Rapport final, invs/ GERES.
177. Extrait du Comité restreint Plan national Hépatites 2009-2012 – Fiche VHB –Novembre 2012.
178. Données de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES non publiés) et repris sur le site de l'invs, consulté le 30 juillet 2013.
180. Gaudelus J . Vaccinoscopie : couverture vaccinale vis-à-vis l'hépatite B en 2010. Médecine et Enfance et 257-61, 6 :2011.
179. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004, InVS, disponible sur le site : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf.
180. Chaibriant H, Vaccination contre l'hépatite B — Communiqué de presse de l'Afssaps du 14 novembre 2002.
181. Touzé E, Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control, Neuroepidemiology. 2002 Jul-Aug;21(4):180-6.
182. Sturkenboom, Demyelination, multiple sclerosis, and hepatitis B vaccination: a population-based study in the UK, Neurology, 54 (7): A166-A166 Suppl. 3 APR 11 2000.
183. Ascherio A, Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, N Engl J Med, Vol. 344, No. 5 February 1, 2001.
184. Zipp, No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination, Nat Med. 1999 Sep;5(9):964-5.
185. Touzé, The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination, Rev Neurol (Paris). 2000 Mar;156(3):242-6.
186. Confavreux, Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis, N Engl J Med 2001; 344:319-326.
187. Mikaeloff Y, M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2007 et 1176-82, 161 (12) :.
188. Avis du HCSP relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France

- 14 décembre 2007, disponible sur le site : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>.
189. Final Statement: Comité consultatif mondial de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la sécurité des vaccins: réponse à l'article de Hernan et al. Intitulé "Vaccin hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques" et publié le 14 septembre 2004.
190. Resume des debats de la commission nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004.
191. Avis du CTV et du CSHP, concernant la vaccination contre l'hépatite virale B, séance du CTV du 14 septembre 2004, disponible sur le site :
http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_260904_vac_hepBHernan.pdf
192. Mele A, Hepatitis B in Italy : where we are ten years after the introduction of mass vaccination. *J Med Virology* 2002 et 67:440-443.
193. Fourrier A, Hepatitis B vaccine and first episodes of central nervous system demyelinating disorders: a comparison between reported and expected number of cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 May et 489-90, 51(5):.
194. Vaccination anti hepatitis b mise a jour des donnees et des etudes de pharmacovigilance, février 2000, disponible sur le site :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b460abed4a9a61d8dad78d4364033354.pdf.
195. Lévy-Bruhl D, Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *BEH* 1999, (9): 1-4.
196. Commission Nationale De Pharmacovigilance, Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011, disponible sur le site :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf.
197. John T, Human papillomavirus vaccines, *Vaccines (Sixth Edition)*, 2013, Pages 235-256.
198. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances - Actualisation 2008. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Mai 2008, 30p.
199. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 et 324(1):17-27.
200. Mansour C. Human papillomaviruses. In : Tyring S, ed. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. 2005.
201. Franco EL, Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999 et 180(5):1415-23.
202. Bourgault-Villada I. La Vaccination anti-Papillomavirus Humain : principes et état

d'avancement, Doi : 10.1016/j.revmed.2006.09.025.

203. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Séance du 23 mars 2007, disponible sur le site:

http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/Vaccin_PVH_CSHP_1206.pdf .

204. Ladner J, Assessment of eight PVH vaccination programs implemented in lowest income countries, BMC Public Health 2012, 12:370.

205. Ferlay J, Lyon: IARC: Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 et 2010, Globocan 2008.

206. Walboomers JM, Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999, 189:12–19.

207. Munoz N, Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003, 348:518–527.

208. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. N Eng J Med 2007, 356:1915–1927.

209. Taira AV, Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004, 11:1915–1923.

210. Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer.

211. E.Lukasiewicz, Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale, Ann Dermatol Venereol 2002 et 991-6, 129 :.

212. Objectif 48 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf, consulté le 24/08/2013.

213. Plan cancer 2009- 2013, Mesure 15 : Améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_plan_cancer_2009_2013.pdf, consulté le 24/08/2013.

214. DRESS. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé.

215. Objectifs de santé publique. Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions HCSP.

216. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique GARDASIL® - Sanofi Pasteur MSD, Juillet 2008.

217. GARDASIL® : Troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national,

Juillet 2011.

218. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon des généraliste.

219. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 et 2007, 16 et 18.

220. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans, 2010,.

221. Révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles, Journal de pédiatrie et de puériculture (2013) 26, 129—133.

222. Avis du 28 septembre 2012 du Haut Conseil de la santé publique,

223. R.Cohen. Calendrier vaccinal infoVac pratique 2013, Journal de pédiatrie et de puériculture (2013).

224. Fagot J-P, PVH vaccination in France : Uptake, costs and issues for the National Health.

225. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etat_sante_2011.pdf, 22 Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage.

226. Duport N, Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus – Evaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». In VS, 12 juin 2007.

227. 2007, LOI n°2007-1786 du 19 décembre.

228. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

229. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

230. publique, Arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé.

231. Article L5122-9, Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 29.

232. Arrêté du 28 septembre 2012 pris en application de l'article L. 5122-6 du code de la santé publique et fixant les caractéristiques des mentions minimales obligatoires relatives aux campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public .

233. AVIS du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions minimales obligatoires pour les messages publicitaires télévisuels et radiodiffusés sur les vaccins contre les papillomavirus, 17 octobre 2008.

234. Proposition De Loi visant à la suppression de la publicité pour les vaccins auprès du public, Annexe au procès-verbal de la séance du 15 janvier 2009.

235. Consulté sur <http://www.senat.fr/dossier-legislatif/ppl08-171.html#timeline-1>, le 25 aout 2013.

236. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF n°0302 du 30 décembre 2011 page 22667 .
237. Sardy R. Représentations sociales de la vaccination chez les patients et les médecins généralistes : une étude basée sur l'évocation hiérarchisée. Thèse Lyon 2011. Soumis pour publication.
238. Pepper JK. Advertisements promoting human papillomavirus vaccine for adolescent boys: does source matter? Sex Transm Infect published online January 4, 2012
doi:10.1136/sextrans-2011-050197.

Nom : BOURAS
Prénom : Mohamed

Titre de la thèse : Promotion de la vaccination : l'expérience française et l'évolution de sa réglementation

Mots-clés : VACCINATION, REGLEMENTATION, PROMOTION, VACCIN CONTRE L'HEPATITE B, VACCIN CONTRE LA TUBERCULOSE, VACCIN CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS, GARDASIL

Résumé : La promotion de la vaccination en France a connu plusieurs évolutions réglementaires marquées par l'apparition de plusieurs controverses sanitaires. Ce travail analyse l'historique de trois vaccinations (vaccin contre la tuberculose, vaccin contre l'hépatite B, vaccin contre le papillomavirus humain) ayant marqué l'histoire de la vaccination en France, et ayant influencé l'évolution de sa réglementation. Si le passage en 2007 d'un régime obligatoire à un régime recommandé concernant le vaccin contre la tuberculose, a été réalisé avec succès, l'organisation de la vaccination contre l'hépatite B dans les collèges en 1994 a connu quant à elle de nombreux dysfonctionnements et dérives ayant entraînés un net recul de la couverture vaccinale concernant l'hépatite B. La campagne de vaccination audiovisuelle du GARDASIL a été quant à elle à l'origine d'une augmentation des restrictions imposées aux compagnies pharmaceutiques concernant la publicité des vaccins, destinée au grand public.

Membres du jury :

Président : Madame PERROY – MAILLOLS Anne Catherine, Professeur des Universités, LILLE

Assesseur : Monsieur CARNOY Christophe, Maitre de Conférences, LILLE

Membre extérieur : Monsieur BLONDEL Jean-Michel, Médecin Généraliste, CAMBRIN